

SÉRIE A, N° 2042

N° D'ORDRE :

2909

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**SIMON CHEVAIS**

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — DÉTERMINISME DE LA TAILLE DE L'ŒIL CHEZ LE MUTANT  
*Bar* DE LA DROSOPHILE. INTERVENTION D'UNE SUBSTANCE  
DIFFUSIBLE SPÉCIFIQUE.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

*Soutenues le 26 juin 1943, devant la Commission d'examens*

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| MM. C. PÉREZ..... | Président.      |
| P. GRASSÉ ....    | } Examinateurs. |
| G. TEISSIER ...   |                 |

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique  
105, Boulevard Raspail

1943



## FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

---

*Nom du Candidat :* **CHEVAIS.**

*Prénom :* **Simon.**

---

*Date de la soutenance :* 26 juin 1943

*Numéro d'ordre :* 2909.

**CHEVAIS (Simon).** — Déterminisme de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de la *Drosophile*. Intervention d'une substance diffusible spécifique. — *Paris*, Édition du Bulletin Biologique, 1943, in-8°, 108 p. + 20 fig. et 1 planche.

*Th. Sc. Nat. Paris, 1943, Sér. A, 2042, N° 2909.*

**CHEVAIS (Simon).** — Déterminisme de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de la *Drosophile*. Intervention d'une substance diffusible spécifique. — *Paris*, Édition du Bulletin Biologique, 1943, in-8°, 108 p. + 20 fig. et 1 planche.

*Th. Sc. Nat. Paris, 1943, Sér. A, 2042, N° 2909.*

**CHEVAIS (Simon).** — Déterminisme de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de la *Drosophile*. Intervention d'une substance diffusible spécifique. — *Paris*, Édition du Bulletin Biologique, 1943, in-8°, 108 p. + 20 fig. et 1 planche.

*Th. Sc. Nat. Paris, 1943, Sér. A, 2042, N° 2909.*

**CHEVAIS (Simon).** — Déterminisme de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de la *Drosophile*. Intervention d'une substance diffusible spécifique. — *Paris*, Édition du Bulletin Biologique, 1943, in-8°, 108 p. + 20 fig. et 1 planche.

*Th. Sc. Nat. Paris, 1943, Sér. A, 2042, N° 2909.*



SÉRIE A, N° 2042

N° D'ORDRE :

2909

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**SIMON CHEVAIS**

---

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — DÉTERMINISME DE LA TAILLE DE L'ŒIL CHEZ LE MUTANT  
*Bar* DE LA DROSOPHILE. INTERVENTION D'UNE SUBSTANCE  
DIFFUSIBLE SPÉCIFIQUE.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

*Soutenues le 26 juin 1943, devant la Commission d'examens*

MM. C. PÉREZ..... *Président.*  
P. GRASSÉ .... } *Examineurs.*  
G. TEISSIER ... }

---

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique  
105, Boulevard Raspail

1943

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

|                         |     |                                               |                |
|-------------------------|-----|-----------------------------------------------|----------------|
|                         | MM. |                                               |                |
| Doyens honoraires....   | {   | M. MOLLIARD.                                  |                |
|                         |     | C. MAURAIN.                                   |                |
| Doyen.....              |     | P. MONTEL, Professeur, Théorie des Fonctions. |                |
| Professeurs honoraires. | {   | Léon BRILLOUIN.                               | G. BERTRAND.   |
|                         |     | AUGER.                                        | Ch. FABRY.     |
|                         |     | DANGEARD.                                     | Léon BERTRAND. |
|                         |     | LESPIEAU.                                     | WINTREBERT.    |
|                         |     | VESSIOT.                                      | BOHN.          |
|                         |     | PORTIER.                                      | RABAUD.        |
|                         |     | LAPICQUE.                                     | CAULLERY.      |
|                         |     |                                               | E. CARTAN.     |
|                         |     |                                               | E. BOREL.      |
|                         |     |                                               | A. COTTON.     |
|                         |     |                                               | J. DRACHE.     |
|                         |     |                                               | M. GUICHARD.   |
|                         |     |                                               | LABROUSTE.     |

## PROFESSEURS

|                   |                                                        |                              |                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Charles PÉREZ.... | T Zoologie.                                            | GAULT.....                   | T Chimie (P. C. B.).                                 |
| L. BLARINGHEM..   | T Botanique.                                           | CROZE.....                   | T Physique théorique et<br>Physique céleste.         |
| G. JULIA.....     | T Analyse supérieure et Al-<br>gèbre supérieure.       | DUPONT.....                  | T Théories chimiques.                                |
| C. MAUGUIN.....   | T Minéralogie.                                         | VALIRON.....                 | T Calcul différentiel et in-<br>tégral.              |
| A. DENJOY.....    | T Géométrie supérieure.                                | BARRABÉ.....                 | Géologie structurale et<br>géologie appliquée.       |
| L. LUTAUD.....    | T Géographie physique et<br>Géologie dynamique.        | MILLOT.....                  | Biologie animale (P.C.B.).                           |
| G. BRUHAT.....    | T Physique                                             | F. PERRIN.....               | Théories physiques.                                  |
| E. DARMOIS.....   | T Enseignement de Physique.                            | VAVON.....                   | T Analyse et mesures chi-<br>miques.                 |
| A. DEBIERNE.....  | T Physique générale et Ra-<br>dioactivité.             | G. DARMOIS.....              | T Mathématiques générales.                           |
| L. DUNOYER.....   | T Chimie-Physique.                                     | CHATTON.....                 | T Biologie maritime.                                 |
| M. JAVILLIER..... | T Chimie biologique.                                   | AUBEL.....                   | Chimie biologique.                                   |
| Henri VILLAT..... | T Mécanique des fluides et<br>applications.            | Jacques BOURCART.            | Géographie physique et<br>Géologie dynamique.        |
| Ch. JACOB.....    | T Géologie.                                            | M <sup>me</sup> JOLIO-CURIE. | Physique générale et Ra-<br>dioactivité.             |
| P. PASCAL.....    | T Chimie générale.                                     | PLANTEFOL.....               | Biologie végétale (P.C.B.).                          |
| M. FRÉCHET.....   | T Calcul des probabilités et<br>Physique mathématique. | CABANNES.....                | T Recherches physiques.                              |
| E. ESCLANGON....  | T Astronomie.                                          | GRASSE.....                  | T Zoologie. Évolution des<br>êtres organisés.        |
| H. BEGHIN.....    | T Mécanique physique et<br>expérimentale.              | PRÉVOST.....                 | Chimie organique.                                    |
| F'och.....        | T Mécanique expérimentale<br>des fluides.              | BOULIGAND.....               | Mathématiques.                                       |
| PAUTHENIER.....   | T Electrotechnique générale.                           | CHAUDRON.....                | Chimie (P. C. B.).                                   |
| De BROGLIE.....   | T Théories physiques.                                  | WYART.....                   | Minéralogie.                                         |
| CHRÉTIEN.....     | Optique appliquée.                                     | TEISSIER.....                | Zoologie.                                            |
| PRENANT.....      | T Anatomie et Histologie<br>comparées.                 | MANGENOT.....                | Biologie végétale (P.C.B.)                           |
| VILLEY.....       | Mécanique physique et ex-<br>périmentale.              | P. AUGER.....                | Physique.                                            |
| COMBES.....       | T Physiologie végétale.                                | MONNIER.....                 | Physiologie générale.                                |
| GARNIER.....      | T Application de l'analyse à<br>la géométrie.          | PIVETEAU.....                | Géologie.                                            |
| PÉRES.....        | T Mécanique rationnelle.                               | ROCARD.....                  | Physique.                                            |
| HACKSPILL.....    | T Chimie minérale.                                     | H. CARTAN.....               | Calcul différentiel.                                 |
| TOUSSAINT.....    | Technique aéronautique                                 | SCHAEFFER.....               | T Physiologie générale.                              |
| M. CURIE.....     | Physique (P. C. B.).                                   | LAFFITTE.....                | Chimie (P. C. B.).                                   |
| G. RIBAUD.....    | T Hautes températures.                                 | LERAY.....                   | Mécanique théorique des<br>fluides.                  |
| CHAZY.....        | T Mécanique analytique.                                | FAVART.....                  | Calcul des Probabilités et<br>Physique Mathématique. |

Secrétaire..... C. MONIER  
Secrétaires honoraires..... { D. TOMBECK  
A. PACAUD.



A MON MAÎTRE  
MONSIEUR BORIS EPHRUSSI

*En témoignage de ma profonde reconnaissance  
et de mon affection.*



# DÉTERMINISME DE LA TAILLE DE L'ŒIL CHEZ LE MUTANT *BAR* DE LA DROSOPHILE

## INTERVENTION D'UNE SUBSTANCE DIFFUSIBLE SPÉCIFIQUE

(Avec 20 figures et une planche).

### SOMMAIRE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pages |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3     |
| PLAN DE L'EXPOSÉ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5     |
| HISTORIQUE . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5     |
| Nature et origine de la « mutation <i>Bar</i> », p. 7. — Action de la température sur la taille de l'œil, p. 8. — Autres facteurs de variation du nombre de facettes, p. 10. — La mutation <i>Bar</i> dans les mosaïques, p. 11. — Action de l'extrait de <i>Calliphora</i> , p. 12.                                                                                                |       |
| MATÉRIEL ET TECHNIQUES . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 13    |
| Souches, p. 13. — Composition des milieux d'élevage, p. 13. — Techniques d'élevage, p. 14. — Comptage des facettes, p. 15. — Implantations et injections, p. 16. — Préparation de l'extrait de <i>Calliphora</i> , p. 16. — Abréviations, p. 16.                                                                                                                                    |       |
| PREMIÈRE PARTIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
| ACTION DE L'EXTRAIT DE <i>CALLIPHORA</i> SUR LE NOMBRE DE FACETTES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| CHAPITRE I. — <i>Détermination de la période de sensibilité à l'extrait.</i> . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17    |
| Discussion et Conclusions, p. 23.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
| CHAPITRE II. — <i>Action de l'extrait avant la période sensible</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26    |
| Inactivation du milieu ou insensibilisation des larves ?, p. 26. — Influence de la concentration en extrait sur le degré d'insensibilisation, p. 29. — Influence du temps d'exposition à l'extrait sur le degré d'insensibilisation, p. 30. — Action des larves insensibilisées sur l'extrait, p. 31. — Insensibilisation par injection, p. 32. — Discussion et Conclusions, p. 33. |       |
| CHAPITRE III. — <i>Action de l'extrait en milieu aseptique</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 35    |
| Emploi d'un milieu aseptique, p. 36. — Purification par dialyse, p. 38. — Purification par adsorption, p. 41. — Influence de la concentration en milieux septique et aseptique, p. 42. — Discussion et Conclusions, p. 50.                                                                                                                                                          |       |
| Simon Chevais.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |

|                                                                                                                                                                                                                                     | Pages |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| CHAPITRE IV. — <i>Action simultanée de l'extrait et d'autres facteurs modifiant le nombre des facettes</i> . . . . .                                                                                                                | 52    |
| Température et extrait, p. 52. — Nombre de gènes et extrait, p. 55. — Discussion et Conclusions, p. 60.                                                                                                                             |       |
| CHAPITRE V. — <i>Mise en évidence d'une substance contribuant à la formation des facettes, et sa répartition génétique.</i> . . . .                                                                                                 | 63    |
| Injection de lymphe, p. 65. — Essai d'extraits préparés à partir de larves <i>Bar</i> et sauvages, p. 65. — Transplantations, p. 66. — Discussion et Conclusions, p. 67.                                                            |       |
| SECONDE PARTIE                                                                                                                                                                                                                      |       |
| DÉVELOPPEMENT DE L'ŒIL <i>BAR</i>                                                                                                                                                                                                   |       |
| CHAPITRE I. — <i>Développement larvaire du disque imaginal</i> . . . . .                                                                                                                                                            | 71    |
| Structure du disque, p. 72. — Surface des disques, p. 73.                                                                                                                                                                           |       |
| CHAPITRE II. — <i>Influence de l'extrait de Calliphora sur le développement du disque.</i> . . . .                                                                                                                                  | 76    |
| Surface des disques, p. 76. — Nombre des cellules et structure des disques, p. 77. — Discussion et Conclusions, p. 80.                                                                                                              |       |
| CHAPITRE III. — <i>Discussion des hypothèses formulées pour interpréter les variations du nombre de facettes chez les mutants Bar</i> . . . . .                                                                                     | 82    |
| CHAPITRE IV. — <i>Action de la mutation Bar au cours du développement de l'œil</i> . . . . .                                                                                                                                        | 91    |
| Lieu de production de la substance $B^+$ , p. 94. — Période de production de la substance $B^+$ , p. 96. — Mode d'action de la substance $B^+$ , p. 96. — Mode d'action de la mutation <i>Bar</i> au cours du développement, p. 98. |       |
| RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS . . . . .                                                                                                                                                                                                     | 104   |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                                                                                                                                                             | 106   |

## INTRODUCTION

La Génétique est l'étude de la transmission des caractères héréditaires, dépendant des gènes, d'un individu à ses descendants. Cette transmission paraît, au premier abord, se faire suivant des processus simples. Cependant, lorsqu'on entre dans le détail de ces processus, on s'aperçoit que les phénomènes mis en jeu sont nombreux et complexes, et le schéma qui traduit l'enchaînement de ces phénomènes se complique singulièrement. Certes le squelette de ce schéma subsiste, avec, à l'une de ses extrémités, le gène, et à l'autre, le caractère. Mais déjà à ces deux niveaux, on a été obligé d'élargir considérablement le champ des recherches pour tenir compte de toutes les particularités qui peuvent intervenir dans chaque cas.

C'est ainsi que les auteurs qui s'attachaient à étudier le gène dans le chromosome ont dû perfectionner les moyens d'observation pour saisir la répartition, le comportement, la constitution, la structure du gène. Et insensiblement, à mesure que les résultats s'accumulent, ils arrivent à cette conclusion que le gène n'est qu'un des échelons d'une longue série de réactions.

A l'autre extrémité du schéma, les auteurs qui observaient le caractère et sa manifestation, avec toutes les variations d'intensité, de spécificité que peuvent entraîner les différents agents qui influent sur elle, ont été amenés à s'éloigner de leur point de départ pour chercher ce qui conditionne l'apparition du caractère.

Pour relier les deux extrémités de l'ensemble gène-caractère, il fallait apprendre comment, et par quel mécanisme les gènes produisent leurs effets : il fallait combler le vide qui séparait l'élément mendélien, connu dans les gamètes, de sa manifestation, visible chez l'adulte. Ce sont les travaux qui cherchent à résoudre cette question que l'on réunit maintenant sous le nom de « Génétique physiologique ». Leur objectif est l'étude de la réalisation phénotypique du génotype. Les auteurs ont attaqué le problème en un point central : ils ont laissé de côté, pour l'instant, l'étude des produits primaires de l'activité des gènes, car les connaissances de l'intimité du chromosome étaient encore trop restreintes ; de même, ils ne se sont pas attachés à savoir comment le protoplasme pouvait réagir aux substances spécifiques contrôlées par les gènes, car, à ce niveau, les phénomènes sont trop enchevêtrés et trop sujets à des modifications extérieures. Mais entre ces deux sortes de réactions, ils ont cherché à mettre en évidence ce qui les relie et à déterminer la nature des processus qui interviennent.

Parmi les travaux les plus importants de cette discipline je citerai ceux de CASPARI, KUHN, PLAGGE et autres sur la pigmentation de *Ephestia kuhniella*, ceux de EPHRUSSI et BEADLE sur la pigmentation de l'œil de *Drosophila melanogaster*, ceux de MOEVUS sur la sexualité de *Chlamydomonas*

*eugametos*, ceux de ROBINSON et SCOTT-MONCRIEFF sur la couleur des fleurs. Dans tous ces cas, on a pu montrer que la réalisation de tel ou tel caractère nécessite la mise en jeu de réactions chimiques avec production d'une ou plusieurs substances spécifiques dépendant souvent les unes des autres. L'apparition de ces substances est sous la dépendance de certains gènes et suit, par conséquent, les lois qui déterminent la transmission de ceux-ci.

Pour ma part, je me suis occupé du gène *Bar* de *Drosophila melanogaster*. Il présente le gros avantage d'avoir été déjà très étudié, si bien qu'il est parmi les rares gènes pour lesquels on connaît en partie les deux extrémités de la chaîne. Je parlerai ultérieurement, en détail, des travaux qui ont permis d'acquérir ces notions. On comprendra alors qu'il fallait, pour pousser plus loin l'étude du mutant *Bar*, avoir la possibilité d'intervenir sur le comportement des mouches en utilisant un moyen d'action facilement applicable et dosable, et assez spécifique en outre pour que son effet ne s'applique qu'à la mutation. C'est le moyen, trouvé en 1938 par EPHRUSSI, KHOUVINE et CHEVAIS qui m'a permis de poursuivre l'étude de la mutation *Bar* et de préciser certaines modalités de sa manifestation. Il consiste à administrer *per os* un extrait de pupes de la mouche de la viande *Calliphora erythrocephala*, à des larves de *Drosophile* portant le gène *Bar*. Cette ingestion provoque une augmentation très importante de la taille de l'œil de l'imago. On peut ainsi compenser, en partie ou en totalité, l'effet de la mutation, et obtenir des mouches génétiquement *Bar*, mais phénotypiquement *type sauvage*. J'ai entrepris l'étude de ce phénomène, pensant que, par ce moyen, il serait possible de mettre en évidence le mode d'action de la mutation au cours du développement de l'œil et de rechercher si, comme dans les cas que j'ai cités, il intervenait un facteur chimique, dépendant du gène ou de son allélomorphe normal, qui prendrait part à la détermination de la taille de l'œil. Ce sont les résultats de ces recherches que je donne ici.

Avant de commencer l'exposé de mon travail, je veux remercier tous ceux qui m'ont aidé dans sa réalisation.

Et tout d'abord, je tiens à dire à M. Boris EPHRUSSI tout ce que je lui dois. C'est lui qui m'a initié à la Génétique, qui m'a conseillé d'entreprendre ce travail, qui m'a guidé sans cesse, en me prodiguant conseils, encouragements et moyens de travail. Il sait à quel point sont grandes ma reconnaissance et mon affection pour lui, aussi je regrette qu'il ne me soit pas possible aujourd'hui de l'en assurer encore une fois autrement qu'en lui dédiant ce travail.

Je remercie également M. le Professeur FAURÉ-FRÉMIET, dont l'autorité m'a souvent facilité la poursuite de mes travaux et dont les conseils généreusement dispensés me furent d'une grande utilité. C'est dans le service, si riche en ressources, qu'il dirige à l'Institut de Biologie Physico-chimique, que ce travail a été entièrement effectué.

Je tiens à remercier aussi M. P. GIRARD, administrateur de l'Institut de Biologie, pour l'aide matérielle qu'il m'a fournie si largement en toutes circonstances et M. J. HOUGET qui a mis si amicalement son expérience à ma disposition.

Le Centre National de la Recherche Scientifique a grandement contribué

à la poursuite de mes travaux, par les subventions qu'il m'a accordées. Je tiens à assurer son Directeur de ma profonde reconnaissance.

Dans toute la partie technique, Mlle M.-L. DOSSIN et M. L. GOLDSTEIN m'ont été d'un grand secours. Qu'ils trouvent ici mes remerciements pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée.

Enfin, je remercie la Direction du *Bulletin Biologique* qui, en dépit des difficultés actuelles, a bien voulu accueillir ce mémoire.

### PLAN DE L'EXPOSÉ

Après avoir passé en revue les travaux antérieurs sur la « mutation *Bar* », j'étudierai, dans une première partie, les réactions des mutants à l'extrait de pupes de *Calliphora*, pris comme procédé d'investigation. Dans les deux premiers chapitres, je montrerai comment l'extrait agit sur la taille de l'œil, suivant l'âge des larves au moment de son administration. Le troisième chapitre sera consacré à l'étude de l'influence de l'extrait en milieu aseptique. Dans le quatrième chapitre, je dégagerai les renseignements qu'on peut tirer de l'action simultanée de l'extrait et de certains autres facteurs qui modifient également la taille de l'œil. Enfin, le cinquième chapitre apportera la preuve que cette action dépend de la production d'une substance spécifique en rapport avec la constitution génétique des mouches.

Le premier chapitre de la seconde partie traitera du développement larvaire du disque imaginal oculaire en absence d'extrait de *Calliphora*, et le second de ce développement lorsqu'on incorpore l'extrait aux milieux d'élevage des larves. Après avoir, dans le troisième chapitre, discuté des hypothèses antérieures ayant trait à l'action de la « mutation *Bar* » sur la taille de l'œil je montrerai, dans le quatrième chapitre, à quelles conclusions je suis moi-même amené pour interpréter la production de la substance, mise en évidence dans la première partie, et son mode d'action.

Pour être complète, une telle étude devrait indiquer la nature chimique de la substance active et sa constitution. Ce travail est en cours en ce moment, en collaboration avec Mme Y. KHOVINE et M. GRÉGOIRE, de l'Institut de Biologie. Il s'est montré long et difficile, mais les dernières expériences nous ont fourni des résultats importants, et si la confirmation est apportée par les travaux actuels, nous serons à même de fournir, d'ici peu, des précisions sur cette question (Voir *C. R. Acad. Sci.*, séance du 2 août 1943).

### HISTORIQUE

C'est en 1914 que TICE décrivit pour la première fois la « mutation *Bar* ». Dans une culture de mouches *type sauvage*, il était apparu un mâle dont l'œil avait une taille très diminuée. A partir de ce mâle, TICE constitua la souche à « yeux réduits », à laquelle il donna le nom de « *barred* » en raison de la surface allongée en forme de barre occupée par les ommatidies. D'après le résultat des croisements qu'il réalisa, il reconnut que cette

« mutation » était liée au sexe, que les femelles hétérozygotes avaient un œil plus grand que les homozygotes, et que le *locus* était aux environs de 56 unités de crossing-over. Par la suite, on vérifia que le gène *barred* était localisé au *locus* 57 du chromosome X, qu'il était semi-dominant (pour tenir compte de la taille des yeux des femelles hétérozygotes) et on lui donna définitivement le nom de « *Bar* », symbole *B*. STURTEVANT (1925) donne les chiffres suivants pour le nombre moyen de facettes <sup>(1)</sup> des différentes combinaisons :

|                                        |       |                               |
|----------------------------------------|-------|-------------------------------|
| Mâles <i>type sauvage</i> . . . . .    | 738,8 | facettes, pour 25 numérations |
| Femelles <i>type sauvage</i> . . . . . | 779,4 | » » 25 »                      |
| Mâles <i>Bar</i> . . . . .             | 91,0  | » » 40 »                      |
| Femelles <i>Bar</i> . . . . .          | 68,1  | » » 50 »                      |
| Femelles hétérozygotes . . . . .       | 358,4 | » » 25 »                      |

Dans la figure 1, j'ai représenté la tête des femelles *type sauvage* (I), *Bar* (II), et hétérozygotes *Bar/sauvage* (III).



Fig. 1. — Têtes de mouches adultes vues de profil. I : femelle *type sauvage* ; II : femelle *Bar* ; III : femelle *Bar/sauvage*.

Depuis TICE, un grand nombre de travaux a porté sur la « mutation *Bar* ». Je ne les analyserai pas tous ici, mais j'indiquerai seulement, en les rangeant par catégories, les plus typiques, ceux sur lesquels s'appuient mes expériences ou leurs interprétations. Dans plusieurs de ces travaux, les auteurs se sont servi des données qu'ils avaient établies, pour élaborer des hypothèses sur le développement de l'œil de la *Drosophile*. Cependant, je me bornerai, pour l'instant, à transcrire les résultats, sans discuter immédiatement les conclusions. Pour que ces discussions soient fructueuses, il est en effet nécessaire que j'aie montré, auparavant, à quels résultats je suis moi-

<sup>(1)</sup> Presque tous les auteurs qui se sont occupés de la taille de l'œil, parlent de « facettes ». En effet, ce sont bien les facettes, c'est-à-dire la partie cornéenne des ommatidies que l'on compte. Ce procédé d'évaluation de la taille de l'œil est le plus commode, puisqu'il représente aussi bien le nombre de facettes que celui des ommatidies. Il serait plus normal de parler de la surface du territoire céphalique occupé par la partie oculaire, ce qui ne présumerait pas de la structure interne de l'œil. Si j'ai gardé les termes : taille de l'œil et nombre de facettes ou d'ommatidies, c'est que ces appellations, habituellement utilisées, sont plus simples et traduisent mieux le mode de mensuration.

même arrivé. Ce n'est donc que dans la seconde partie de cet exposé qu'interviendra la comparaison des différentes théories formulées par les auteurs.

*Nature et origine de la « mutation Bar ».* — Un fait qui frappa tout de suite les auteurs est que, dans les populations *Bar*, il arrive parfois que l'on trouve des mouches du *type sauvage*. Ces cas de réversion, signalés par MAY (1917) et étudiés par ZELENY (1919, 1921) sont assez fréquents (1 sur 1.600). Les mouches *Bar* ainsi revenues au *type sauvage* sont absolument identiques à des *types sauvages* ordinaires. ZELENY (1919) trouva de plus que les cultures homozygotes pour *Bar* peuvent donner une nouvelle mutation, qu'il appela « *ultra-Bar* », les mouches portant cette mutation ayant un œil beaucoup plus réduit que les mouches *Bar* (23 facettes pour les mâles et 22 pour les femelles). Les cultures *ultra-Bar* sont capables de fournir des réversions vers le *type sauvage* ou vers *Bar*, ces *Bar* pouvant à leur tour redonner des *types sauvages*. ZELENY en conclut que l'origine de *Bar* et *ultra-Bar* est identique.

STURTEVANT et MORGAN (1923), étudiant également des cas de réversions chez *Bar*, trouvent que ceux-ci s'accompagnent de crossing-over au voisinage du *locus Bar*, entre les gènes *forked* (*locus* 56,8) et *fused* (*locus* 59,5). STURTEVANT (1925 et 1928), reprenant cette question, montre que les mutations au niveau du *locus Bar* n'apparaissent que dans des mouches provenant d'œufs ayant subi un crossing-over près de ce *locus*. Il faut admettre alors que ce crossing-over est « inégal », c'est-à-dire que sur les deux chromosomes, l'un reçoit deux représentants du *locus Bar*, l'autre n'en reçoit aucun. Si, à leur tour, deux chromosomes *Bar* subissent un crossing-over inégal, on note l'apparition de *ultra-Bar*, portant trois représentants du *locus Bar*, et de *type sauvage* (ou réversion de *Bar*), ne portant plus qu'un représentant. C'est pourquoi STURTEVANT remplace le terme « *ultra-Bar* » par celui, beaucoup plus significatif, de « *double-Bar* », symbole *BB*. STURTEVANT note aussi l'apparition d'une mutation allélomorphe de *Bar*, qu'il appelle « *infra-Bar* », symbole *B<sup>i</sup>*, qui ne semble être qu'une modification qualitative de *Bar*. Cette mutation peut à son tour donner un « *double-infra-Bar* », symbole *B<sup>i</sup>B<sup>i</sup>*. *Infra-Bar* et *double-infra-Bar* gardent leur identité propre dans les croisements avec *Bar* ou *double-Bar*, ce qui veut dire que l'on peut obtenir des souches *B-B<sup>i</sup>* et d'autres *B<sup>i</sup>-B*, d'effets identiques, mais d'origine différente.

A l'appui de cette hypothèse, MORGAN (1931) vérifie, grâce à des stocks à *X attachés*, que la réversion de *Bar* vers le *type sauvage* ne peut apparaître que si *double-Bar* est formé en même temps. Enfin, en 1936, BRIDGES d'une part, et MULLER, PROKOFZEVA-BELGOVSKAYA et KOSSIKOV d'autre part, apportent la vérification péremptoire en montrant, grâce à l'examen des chromosomes salivaires, que la « mutation *Bar* » n'est qu'une duplication d'une fraction très petite du chromosome X. Cette fraction est présente en un seul exemplaire dans le *type sauvage*, en deux exemplaires dans *Bar*, en trois dans *double-Bar*. Ce résultat a fourni, en même temps, une vérification de la théorie de l'« effet de position ». STURTEVANT avait en effet montré que deux gènes *Bar* sur le même chromosome (cas de *double-Bar* mâle) avaient plus

d'effet sur la réduction du nombre de facettes que deux gènes sur deux chromosomes différents (cas de *Bar* femelle homozygote). L'examen des chromosomes salivaires prouva que l'on avait, dans le premier cas, deux *locus Bar* supplémentaires accolés, et, dans le second cas, deux *locus* supplémentaires isolés. Ce serait cet accollement qui, en modifiant sans doute la structure du chromosome à son niveau, produirait un effet plus fort sur la réduction de la taille de l'œil.

A la suite de ces faits, la « mutation *Bar* » aurait dû être rangée dans les aberrations chromosomiques. Cependant, étant donné que la duplication a une très faible étendue, et que *Bar* se comporte comme un gène mendélien typique au cours des croisements, on a continué à considérer les mouches *Bar* comme des mutants, sans donner au terme mutation son sens étroit de modification du gène. Certains auteurs, cependant, pour marquer cette restriction, désignent la mutation sous le nom de « mutation *Bar* ». Ces données étant établies et pour simplifier le texte, je n'emploierai plus une telle formule typographique dans la suite de l'exposé.

La question de la structure du chromosome dans le cas du *type sauvage* et de *Bar* est intéressante à deux points de vue. Elle montre d'une part comment, par la simple considération de croisements appropriés, on était parvenu à déterminer la cause de cette mutation, avant d'en donner la vérification cytologique. D'autre part, elle laisse prévoir que l'effet de la mutation est provoqué par une modification dans l'ordre des constituants du chromosome, et non par un changement d'état de telle ou telle de ses parties.

*Action de la température sur la taille de l'œil.* — Nombreux sont également les auteurs qui ont étudié l'action de la température sur la taille de l'œil des mouches *Bar* ou allélomorphes de *Bar*. Dès 1919, SEYSTER avait montré, chez *Bar*, que le nombre de facettes de l'œil de l'imago est d'autant plus grand que la température à laquelle sont élevées les larves est plus basse. Ainsi, ce nombre passait de 153 pour les mâles et 149 pour les femelles élevés à 17°5, à 80 pour les mâles et 45 pour les femelles élevés à 28°5. SEYSTER notait aussi que la température n'exerçait d'action que pendant la période larvaire, et que la température à laquelle étaient élevés les parents (ce qui détermine la taille de leur œil) était sans influence sur le nombre de facettes des descendants.

Depuis ce travail, de nombreux auteurs ont repris l'étude de cette action de la température. Tels sont, en ne citant, pour chaque auteur, que la publication la plus récente, DRIVER (1931), KRAFKA (1920 a), MARGOLIS et ROBERTSON (1937), HERSH (1934 a), LUCE (1931) qui choisirent leur matériel parmi *Bar*, *double-Bar*, *infra-Bar*, *double-infra-Bar*, ou leurs combinaisons entre eux ou avec le *type sauvage*.

Il ressort de l'ensemble de ces travaux que la température a une influence sur le nombre de facettes pendant une certaine période de la vie larvaire, appelée « *température effective period* » (T. E. P.), le nombre de facettes étant d'autant plus grand que la température est plus basse (cas de *Bar* et *double-Bar*) ou que la température est plus haute (cas de *infra-Bar* et *double-infra-Bar*). La durée de cette période varie suivant la température

et le mutant, de même que varie sa situation au cours de la vie larvaire. C'est ainsi que DRIVER (1931) donne les chiffres suivants dans le cas de *Bar* :

Mâles *Bar*.

| Température | Nombre de facettes | Durée de la vie <sup>(1)</sup> larvaire | Limites de la T. E. P. | Pourcentage de vie larvaire |                     |        |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|
|             |                    |                                         |                        | avant                       | pendant la T. E. P. | après  |
| 15°         | 140,84             | 576 h.                                  | 213-333 h.             | 37 0/0                      | 21 0/0              | 42 0/0 |
| 17          | 130,19             | 330                                     | 125-227                | 38                          | 31                  | 31     |
| 20          | 100,10             | 240                                     | 96-156                 | 40                          | 25                  | 35     |
| 22          | 86,95              | 171                                     | 77-105                 | 45                          | 16                  | 39     |
| 27          | 56,20              | 121                                     | 58-76                  | 48                          | 15                  | 37     |
| 30          | 42,72              | 115                                     | 49-67                  | 43                          | 16                  | 41     |

Femelles *Bar*.

|    |        |     |         |    |    |    |
|----|--------|-----|---------|----|----|----|
| 15 | 120,92 | 576 | 213-357 | 37 | 25 | 38 |
| 17 | 101,85 | 330 | 125-203 | 38 | 24 | 38 |
| 20 | 85,12  | 240 | 96-136  | 40 | 25 | 35 |
| 22 | 76,65  | 171 | 77-103  | 45 | 15 | 40 |
| 27 | 45,43  | 121 | 59-79   | 49 | 17 | 34 |
| 30 | 36,18  | 115 | 49-67   | 43 | 16 | 41 |

En présence de l'ensemble des chiffres ainsi déterminés, les auteurs ont calculé d'une part les coefficients d'action de la température, et d'autre part, les relations qui peuvent exister entre la température, la durée du développement larvaire et de la période d'action de la température, et le nombre de facettes. Puis, comme je le signalais au début de cet historique, un certain nombre d'hypothèses ont été formulées pour expliquer cette action de la température, et, en allant plus loin, pour essayer d'interpréter dans son ensemble la somme des phénomènes qui conduisent la mutation *Bar* à réduire la taille de l'œil. Je tiens à signaler dès maintenant que ces théories ont trop longtemps négligé de s'appuyer sur une connaissance précise du développement du disque lui-même. Ce qui fait que chaque fois que les auteurs considéraient une action de la mutation sur la vitesse de croissance du disque, par exemple, ils ne pouvaient le faire qu'hypothétiquement. Ce n'est que très récemment que l'on s'est soucié de savoir quel rapport existait entre le développement du disque et le déterminisme de la taille de l'œil. On verra plus loin que les résultats de cette étude ont immédiatement éliminé certaines hypothèses.

Quoi qu'il en soit, ces travaux ont attiré l'attention sur l'étude de la mutation au niveau du caractère, et ont montré que l'on pouvait, en agissant sur la manifestation de ce caractère, parvenir à une connaissance plus précise de son déterminisme.

(1) La vie larvaire part ici du moment de la ponte de l'œuf, et comprend donc en réalité vie embryonnaire et vie larvaire.

*Autres facteurs de variation du nombre de facettes.* — Le nombre de facettes de l'œil *Bar* est essentiellement variable, et l'action de plusieurs facteurs autres que la température a été étudiée.

KRAFKA (1920 *b*) montre que chez *double-Bar* le nombre de facettes peut varier, dans des limites assez faibles d'ailleurs, suivant le milieu d'élevage, et en particulier suivant la nature de la levure employée pour la nutrition des larves. LUCE (1938), étudiant l'effet d'un mélange d'oxygène et de gaz carbonique sur les larves *infra-Bar*, trouve d'une part que le développement larvaire est retardé (196 heures de vie larvaire à 24° contre 126 heures chez le témoin) et d'autre part, que le nombre de facettes passe de 179,50 chez les femelles témoins à 335,39 chez les femelles traitées. MARGOLIS (1939) expose des larves *Bar* à des atmosphères à pression réduite (une demi-atmosphère) ou à des atmosphères d'oxygène, et trouve que le nombre de facettes peut ainsi être modifié plus ou moins suivant l'âge auquel on traite les larves.

Certains facteurs intrinsèques (les cas ci-dessus étant provoqués par des facteurs extrinsèques) sont également actifs. HERSH (1929 et 1931) étudie l'action de différents gènes du chromosome X, seuls ou en combinaison, quand ils sont ajoutés à des mouches portant la mutation *Bar*. Il pense à l'existence de modificateurs du nombre de facettes dans le chromosome X. Il est même possible que ces modificateurs présentent une distribution périodique le long du chromosome : en effet, on provoque tantôt des augmentations, tantôt des diminutions du nombre de facettes, et cela avec une intensité variable, suivant que les gènes mutés, ajoutés au chromosome portant déjà la mutation *Bar*, sont introduits progressivement depuis le début du chromosome jusqu'à sa fin, ou dans le sens inverse (le chromosome débutant au *locus o,o*). D'ailleurs, même si cette distribution périodique n'existe pas, il est déjà important de noter que l'action de la mutation *Bar* est soumise elle-même à l'influence du chromosome X. MARGOLIS (1934) arrive à la même conclusion par l'adjonction d'un chromosome X entier à des mouches *Bar*. Il emploie pour cela des superfemelles possédant 2 *X type sauvage* et 1 *X* portant la mutation *Bar* ou un de ses alléomorphes, qu'il compare à des femelles hétérozygotes pour le même alléomorphe. Dans tous les cas, un *X* supplémentaire accroît le nombre de facettes. MARGOLIS en conclut que, dans le chromosome X, les modificateurs « en plus » du nombre de facettes prédominent, ce qu'avait déjà montré la comparaison des mâles *Bar* (un gène *Bar* pour un *X* : 90 facettes) et des femelles *Bar* hétérozygotes (un gène *Bar* pour deux *X* : 360 facettes).

Les gènes des autres chromosomes sont-ils capables de modifier aussi, en plus ou en moins, l'action de la mutation *Bar*? C'est à quoi répond un autre travail de MARGOLIS (1935), portant sur l'influence du gène *vestigial* sur le nombre de facettes de l'œil *Bar*. Les mouches *Bar-vestigial* ont moins de facettes que les mouches *Bar*. Dans ce cas, MARGOLIS pense que cette action du gène *vestigial* est corrélative à son action sur la durée de la vie larvaire. Il admet en effet la présence d'une réaction « destructrice de facettes » pendant cette période. Par conséquent, si la vie larvaire est plus longue, la réaction destructrice durera plus longtemps, et le nombre de

facettes sera diminué (<sup>1</sup>). Cette hypothèse n'est donc valable qu'autant que la réaction destructrice existe.

Le gène *vestigial* est porté par le second chromosome. Mais LAPEDIES (1937) a montré que le gène *cubitus-interruptus*, porté par le quatrième chromosome, avait aussi une influence, puisque les mouches possédant à la fois le gène *Bar* et le gène *cubitus-interruptus* ont des yeux plus petits que les mouches ne possédant que le gène *Bar*.

L'existence de ces facteurs intrinsèques avait d'ailleurs été envisagée dès 1915, par ZELENY et MATTOON, qui, au cours d'expériences de sélection, avaient réussi à isoler, à partir d'une même souche de mouches *Bar*, deux lots, un « *lot haut* » et un « *lot bas* », différents par le nombre de facettes. Cette différence était due, semble-t-il, au fait que les facteurs « *en plus* » et « *en moins* », portés par les chromosomes, étaient homogénéisés dans l'un et l'autre lot, par action des sélections successives.

*La mutation Bar dans les mosaïques.* — Comme on le verra quand j'étudierai avec plus de détails les théories élaborées par les auteurs pour expliquer l'action de la mutation *Bar* sur le déterminisme de la taille de l'œil, beaucoup d'hypothèses font intervenir un ou plusieurs agents diffusibles, capables d'influencer le développement du disque de l'œil. Si l'existence de tels agents reste problématique pour expliquer certains des faits constatés, il y a cependant une série de travaux pour lesquels elle devient beaucoup plus vraisemblable.

En 1927, STURTEVANT étudie les effets de la mutation *Bar* dans les yeux mosaïques. Il existe un moyen simple de provoquer expérimentalement des mosaïques chez la *Drosophile* : par l'emploi du gène *Minute* (symbole *Mn*) on peut déclencher, dans un certain nombre de cas, l'élimination, au cours du développement embryonnaire ou larvaire, du chromosome *X* portant ce gène. STURTEVANT prépare alors une souche de mouches où les femelles ont la formule chromosomique : *BB.Mn/w* pour le chromosome *X* : c'est-à-dire que l'un des *X* porte les gènes *BB* et *Mn*, l'autre portant le gène *white* (symbole *w*). Celui-ci étant récessif est sans action quand il est balancé par le chromosome portant *BB.Mn*. Mais si ce dernier est éliminé, les cellules issues de celles où a lieu l'élimination ne porteront que le chromosome *X* marqué par *w*. En particulier, les ommatidies ayant subi cette élimination seront dépourvues de pigment par opposition à celles *BB.Mn/w* qui seront pourvues de pigment rouge. On obtient donc des yeux mosaïques présentant deux sortes d'ommatidies : les unes rouges, génétiquement *BB*, les autres blanches, génétiquement *type sauvage* pour la forme, et *w* pour la couleur.

Par l'examen détaillé de tels yeux mosaïques, STURTEVANT en arrive à ces deux conclusions réciproques :

du tissu génétiquement *Bar* empêche la formation de facettes dans les régions de tissu « *non Bar* », si ces régions sont de faible surface,

(<sup>1</sup>) LUCE avait trouvé une relation inverse entre durée de vie larvaire et nombre de facettes, dans son expérience avec le gaz carbonique. Mais il travaillait sur *infra-Bar*.

la présence de tissu génétiquement « *non Bar* » induit la formation de facettes dans les régions *Bar*,

ceci en tenant compte des régions de l'œil.

La manière la plus simple d'interpréter ces deux phénomènes est de faire intervenir une action à distance, probablement chimique, d'un tissu à l'autre.

HERSH (1934 *b*) et HERSH et de MARINIS (1938) ont repris cette étude. Ils partent du principe que tout œil provient d'une seule cellule. Si l'élimination du chromosome *B.Mn* ou *BB.Mn* a eu lieu avant l'apparition de cette cellule, l'œil doit être entièrement *w* quant à la couleur et *type sauvage* quant à la forme. Si l'élimination a lieu plus tard, certaines ommatidies seulement seront *w*, et leur nombre indiquera le moment où l'élimination est intervenue. Mais comme, en extrapolant les résultats, ils trouvent qu'un œil entièrement *w* ne pourrait avoir que 380 facettes, ils admettent que le rôle réducteur du gène *Bar* doit se manifester avant l'apparition de la cellule initiale de l'œil. Même en retenant cette hypothèse, et l'on verra plus loin les restrictions qu'il faut y apporter, on n'élimine pas celle qui consiste à admettre l'existence d'un agent diffusible, car il reste ce fait qu'un œil entièrement *white* est entouré de tissus génétiquement *Bar*.

*Action de l'extrait de Calliphora.* — STURTEVANT (1932) a montré que le cas de *Bar* n'est pas unique. D'autres mutants peuvent être influencés par le milieu dans lequel ils sont placés par suite d'apparition de mosaïques. Ainsi, le mutant *vermilion* (symbole *v*), qui modifie la couleur de l'œil, devient capable de former la pigmentation *sauvage* dans les yeux mosaïques. L'explication la plus plausible réside, là aussi, dans la présence d'un agent diffusible agissant à distance depuis le tissu *sauvage* jusque dans le tissu *vermilion*. C'est en prenant cette explication comme hypothèse de base que EPHRUSSI et BEADLE commencèrent en 1935 la série des travaux qui les conduisirent à vérifier l'existence de « substances diffusibles » intervenant dans le développement de la pigmentation de l'œil. Ils montrèrent que ces substances étaient présentes, non seulement dans la lymphe et certains organes de la *Drosophila*, mais aussi dans la lymphe de *Calliphora erythrocephala* et dans l'extractif azoté préparé à partir de larves et de pupes de cette mouche (<sup>1</sup>).

Puisque le gène *Bar* et le gène *vermilion* semblaient avoir un comportement analogue dans les mosaïques étudiées par STURTEVANT et puisqu'aussi les yeux *Bar* ne contenaient pas les substances requises pour la formation du pigment *sauvage* (BEADLE et EPHRUSSI, 1936), il était naturel de penser que la substance *v*<sup>+</sup> (nécessaire à la formation du pigment *sauvage*) et la substance (nécessaire à la formation des ommatidies) dont STURTEVANT prévoyait l'existence, présentaient des analogies chimiques.

C'est ce que EPHRUSSI, KHOUVINE et CHEVAIS (1938), vérifiaient en administrant *per os* à des larves *Bar* de l'extractif azoté de *Calliphora*. Les mouches issues de ces larves présentaient des yeux très augmentés quant au nombre de facettes, l'augmentation semblant proportionnelle à la quantité d'extrait offert.

(<sup>1</sup>) Voir au chapitre « Techniques » la méthode d'extraction à partir de pupes de *Calliphora*.

Ce résultat était doublement intéressant. En premier lieu, il donnait un moyen d'intervenir dans le développement de l'œil *Bar* pour en modifier le comportement normal. En second lieu, il montrait que l'hypothèse de STURTEVANT concernant l'existence d'une « substance formatrice de facettes », existence supposée également par d'autres auteurs à la suite des travaux sur l'influence de la température sur la taille de l'œil, était très vraisemblable.

En considération de ces faits et de ces conclusions, j'ai poursuivi, sur le conseil de M. Boris EPHRUSSI, l'étude de cette action de l'extrait de *Calliphora*. Ce sont les résultats de cette étude que je présente ici.

### MATÉRIEL ET TECHNIQUES

*Souches.* — Les souches utilisées sont prises parmi celles que nous entretenons au laboratoire à l'état *inbred* depuis plus de sept ans. Avant d'entreprendre les études sur la mutation *Bar*, la souche *Bar* et la souche *sauvage* ont été croisées pendant trois générations pour les rendre isogéniques, et gardées ensuite à l'état *inbred*.

La liste ci-dessous contient le nom des différents mutants dont il sera question dans ce mémoire. Les noms sont précédés de leur symbole que j'utiliserai dorénavant dans les formules et dans les tableaux, et suivis du nombre moyen de facettes de l'œil de l'imago.

|                               |                             |         |         |
|-------------------------------|-----------------------------|---------|---------|
| +                             | Type sauvage : Oregon R.    | ♂ : 661 | ♀ : 698 |
| B                             | Bar                         | 78      | 66      |
| B/+                           | Femelles Bar hétérozygotes. |         | 285     |
| BB                            | Double-Bar                  | 29      | 25      |
| B <sup>i</sup>                | infra-Bar                   | 478     | 348     |
| B <sup>i</sup> B <sup>i</sup> | double-infra-Bar            | 75      | 63      |
| v                             | vermilion                   | comme + |         |
| cn                            | cinnabar                    | comme + |         |

Bien que toutes les précautions aient été prises pour maintenir des conditions uniformes d'élevage (température, humidité, composition des milieux), on remarquera que le nombre de facettes peut varier d'une expérience à l'autre. Aussi, chaque résultat expérimental sera accompagné du chiffre du témoin fait en même temps et sur un milieu identique. Toutes les fois que cela sera utile, je donnerai aussi le rapport : chiffre expérimental sur chiffre témoin, et ce seront alors ces rapports qu'il faudra comparer entre eux.

#### Composition des milieux d'élevage :

|                   |                              |                     |
|-------------------|------------------------------|---------------------|
| Milieu standard : | cassonade                    | 16 gr.              |
|                   | semoule de maïs              | 13 gr.              |
|                   | agar                         | 2 gr.               |
|                   | eau                          | 100 cm <sup>3</sup> |
| Milieu I :        | agar                         | 3 gr.               |
|                   | Ringer (1)                   | 100 cm <sup>3</sup> |
| Milieu II :       | levure de boulangerie séchée | 5 gr.               |
|                   | agar                         | 3 gr.               |
|                   | Ringer                       | 100 cm <sup>3</sup> |

(1) Composition de la solution de Ringer : NaCl : 7,5 gr., KCl : 0,35 gr., CaCl<sub>2</sub> : 0,21 gr. Eau bidistillée : q. s. 1.000 cm<sup>3</sup>.

|              |                                        |                     |
|--------------|----------------------------------------|---------------------|
| Milieu III : | levure de boulangerie séchée . . . . . | 5 gr.               |
|              | autolysat de levure Byla . . . . .     | 5 gr.               |
|              | agar . . . . .                         | 3 gr.               |
|              | Ringer . . . . .                       | 100 cm <sup>3</sup> |

*Techniques d'élevage.* — Comme on le verra par la suite, il est nécessaire de connaître avec précision l'âge des larves au moment où on les utilise. Pour cela, il y a deux méthodes.

La première consiste à prendre des œufs aussitôt après la ponte. Quand les femelles utilisées à cette fin sont âgées de quelques jours déjà, et suffisamment nourries, les œufs pondus sont âgés de deux à trois heures (depuis leur fécondation). La technique consiste donc à placer dans un bocal, où l'on a mis une trentaine de femelles et une trentaine de mâles, une cuiller contenant environ 10 centimètres cubes de milieu standard. Deux à quatre heures après (suivant la précision requise) on retire la cuiller et on la garde dans une boîte de Pétri. Vingt-deux heures après, la plupart des œufs sont éclos.

La seconde méthode consiste à prélever, non des œufs, mais des larves nouvellement écloses des œufs. Pour cela, on laisse la cuiller 24 heures en présence des mouches. Puis on la sort du bocal, et on retire toutes les larves déjà écloses. Deux à quatre heures après, on prélève les larves écloses pendant cet intervalle de temps. Cette méthode est plus précise que la première, car l'âge des œufs pondus reste toujours approximatif, et, par conséquent, le délai de 22 heures n'est qu'une moyenne.

*Technique ordinaire.* — On utilise la seconde méthode de prélèvement. L'âge des larves est donc connu, à deux ou quatre heures près, depuis leur éclosion. Les larves nouvellement écloses sont alors repiquées dans un cristallisateur contenant 100 centimètres cubes environ de milieu standard, au nombre de 150 par cristallisateur. Elles sont ensuite sorties des cristallisateurs au moment de l'expérimentation, lavées plusieurs fois au Ringer et à l'alcool à 95°, et soit opérées soit remises sur les milieux à expérimenter.

*Technique aseptique.* — L'asepsie des larves est réalisée suivant la méthode de TATUM et BEADLE (1939). Des œufs (première méthode de prélèvement) pondus sur des cuillers stérilisées sont plongés pendant 10 minutes dans l'alcool à 85°, puis repiqués au nombre de 40 dans des tubes contenant 4 centimètres cubes de milieu III stérilisé. Au moment de l'expérimentation, les larves sont sorties en prenant les précautions ordinaires d'asepsie, et placées sur les milieux à étudier, eux-mêmes stérilisés. Quand toutes les larves sont pupées, un test bactériologique est fait pour chaque tube, et les tubes non stériles sont éliminés. Par cette technique, le nombre des tubes non stériles n'atteint pas 5 o/o du nombre total. Comme ici le prélèvement est fait à la ponte, il y a lieu de retirer 22 heures pour avoir l'âge en période de vie larvaire. Pour simplifier le texte, je donnerai toujours les âges à partir de l'éclosion des larves, comme pour la technique ordinaire, la période correspondant à la vie embryonnaire ayant été déduite au préalable.

Pour les expériences d'implantation ou d'injection, c'est le milieu standard qui est utilisé depuis la ponte jusqu'à l'éclosion des mouches.

Pour les expériences d'action de l'extrait de *Calliphora* ou des différentes substances essayées, les larves sont élevées d'abord sur le milieu standard, puis, à l'âge requis, elles sont transportées sur le milieu I ou II (cas de la

technique ordinaire) ou sur le milieu III stérilisé (cas de la technique aseptique) auxquels on a mélangé, en proportions connues, la substance à expérimenter.

Il faut 1 centimètre cube de milieu par fraction de 10 larves pour assurer une bonne nutrition. Sauf pour les expériences utilisant la technique aseptique, les milieux sont badigeonnés avant l'introduction des larves, avec une solution de levure de boulangerie à 20 o/o (20 gr. de levure fraîche pour 100 cm<sup>3</sup> de solution).

Dans ces conditions, et à la température de  $25^{\circ} \pm 0,2$  à laquelle sont conduites toutes les expériences, les temps de développement sont :

pour l'œuf : 22 heures.

pour les larves : 96 heures.

pour les pupes : 96 heures (depuis le début de la prépousaison).

*Comptage des facettes.* — Dès leur éclosion, les mouches sont fixées et conservées dans l'acétone. Pour compter le nombre de facettes, on procède ainsi : les mouches sont sorties de l'acétone, et plongées 8 minutes dans une solution de potasse à 10. o/o bouillante. Elles sont ensuite colorées à l'acide pyrogallique et disséquées dans l'eau. Les yeux, dont il ne reste que



Fig. 2. — Yeux préparés pour le comptage des facettes. I : œil *Bar* normal (67 facettes) ; II : œil provenant d'une larve *Bar* traitée par l'extrait (433 facettes).

la cornée formée de l'ensemble des facettes, sont montés dans l'eau entre lame et lamelle et projetés, à l'appareil d'Edinger, sur un écran vertical. Il est très facile alors de totaliser avec un petit compteur à main supportant un crayon, les facettes dont l'image a une surface de 2 à 3 centimètres carrés. Ce procédé est beaucoup moins fatigant que celui à la chambre claire et aucune erreur n'est possible, l'œil étant entièrement visible et chaque facette étant marquée après son comptage.

La figure 2 montre deux yeux ainsi préparés pour le comptage des facettes. L'œil I est un *Bar* normal (67 facettes), l'œil II provient d'une mouche *Bar* dont la larve a regu, *per os*, de l'extractif de *Calliphora* : il possède 433 facettes ; quand les yeux atteignent une grande surface, il est nécessaire de les entailler pour qu'ils puissent s'étaler facilement sous la lamelle.

*Implantations et injections.* — Les techniques d'implantation et d'injection sont celles utilisées par EPHRUSSI et BEADLE (1936). Comme les opérations doivent être faites dans des larves très jeunes, âgées de 40 heures, le taux de mortalité est très élevé. La mortalité est provoquée par la quantité de liquide injecté plutôt que par sa nature, les solutions étant faites dans le Ringer. Aussi, pour éviter d'injecter une trop forte quantité de liquide, on ajoute 0,1 o/o de rouge neutre aux solutions. On peut ainsi se rendre compte grossièrement de la quantité de liquide injecté au moment de l'opération. Par cette méthode, on injecte environ 0 mm<sup>3</sup> 05 dans une larve de 40 heures. Naturellement, le rouge neutre a été essayé auparavant : il n'a aucune action sur la vitalité des mouches ni sur la taille de l'œil.

*Préparation de l'extractif de Calliphora.* — Des pupes jeunes de *Calliphora* sont desséchées sous vide. Elles peuvent ainsi se conserver plusieurs années sans s'altérer. Au moment de l'extraction, elles sont broyées finement et dégraissées par cinq passages dans du chloroforme bouillant. La poudre dégraissée est ensuite reprise cinq fois par de l'alcool à 95°-96° à la température de 65°. L'alcool est distillé à 65° sous vide partiel et l'extractif repris par l'eau distillée, puis desséché. On obtient 25 à 30 grammes d'extractif sec à partir de 1 kilogramme de pupes séchées. L'extractif peut se garder au dessiccateur pendant plusieurs années sans perdre son activité. Au moment de l'emploi, il est dissous dans le Ringer au bain-marie et incorporé aux milieux utilisés ou injecté tel quel.

*Abréviations.* — Outre les symboles génétiques dont j'ai donné la liste, les abréviations suivantes seront utilisées dans les tableaux :

*n* : nombre d'individus observés.

*m* : moyenne du nombre de facettes (œil droit) des *n* individus correspondants.

*T* : témoin propre à l'expérience.

*m/T* : rapport du nombre de facettes expérimental au nombre de facettes du témoin *T*.

*Conc.* : concentration des milieux d'élevage en extrait.

*Age* : âge des larves au moment de l'expérience, exprimé en heures depuis l'éclosion.

## PREMIÈRE PARTIE

### ACTION DE L'EXTRAIT DE *CALLIPHORA* SUR LE NOMBRE DE FACETTES

---

#### CHAPITRE PREMIER

##### DÉTERMINATION DE LA PÉRIODE DE SENSIBILITÉ A L'EXTRAIT

Quand EPHRUSSI, KHOUVINE et CHEVAIS (1938) expérimentèrent pour la première fois l'action de l'extrait de *Calliphora* sur le nombre de facettes, ils notèrent une grande variation de la taille de l'œil. Ils attribuèrent cette variation au fait que l'âge des larves traitées n'était pas connu avec une précision suffisante. De plus, les expériences montrant l'action de la température sur le nombre des facettes prouvent que celle-ci n'agit que pendant une certaine période de la vie larvaire. Enfin, KHOUVINE, EPHRUSSI et CHEVAIS (1938) au cours des expériences d'action des substances  $v^+$  et  $cn^+$  sur la formation du pigment des yeux de la *Drosophila*, ont mis en évidence que le moment où l'on administre des substances aux larves influe sur l'intensité de l'action.

Il était donc nécessaire, avant d'entreprendre des travaux plus poussés, de voir s'il existait une période de sensibilité à l'extrait comme il en existe une pour la température, et, dans ce cas, d'en déterminer les limites.

Pour cela, des larves sont placées, suivant la méthode ordinaire, sur du milieu I contenant 5 o/o de glucose et de l'extrait de *Calliphora*. Les larves sont, au moment de leur repiquage sur le milieu, âgées de 0 heure à 76 heures, les âges étant espacés d'environ 6 heures. Deux expériences ont été faites : dans la première, le milieu était à 6,7 et 10 o/o d'extrait (tableau 1 et figure 3), dans la seconde, le milieu était à 5 et 10 o/o d'extrait (tableau 2 et figure 4).

Les faits suivants se dégagent de l'examen des courbes et des tableaux :

a) le nombre de facettes est modifié par l'ingestion de l'extrait de *Calliphora* ;

b) l'intensité de cette modification dépend de l'âge des larves au moment où elles sont placées sur le milieu contenant l'extrait :

— les larves transportées à l'âge de 40 heures du milieu standard sur un milieu contenant de l'extrait présentent la plus forte augmentation du nombre de facettes ;

TABLEAU I

| Conc.    | Ages  | ♂♂       |          |                     | ♀♀       |          |                     |
|----------|-------|----------|----------|---------------------|----------|----------|---------------------|
|          |       | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m</i> / <i>T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m</i> / <i>T</i> |
| T        |       | 21       | 89,2     |                     | 24       | 72,0     |                     |
| 6,7 o/o  | 0     | 22       | 123,6    | 1,39                | 23       | 88,7     | 1,23                |
| »        | 14    | 9        | 202,2    | 2,28                | 17       | 106,1    | 1,47                |
| »        | 20    | 19       | 123,1    | 1,38                | 17       | 93,1     | 1,29                |
| »        | 26    | 14       | 147,4    | 1,65                | 17       | 99,8     | 1,39                |
| »        | 32.30 | 14       | 189,4    | 2,12                | 18       | 121,7    | 1,69                |
| »        | 40    | 18       | 254,4    | 2,85                | 18       | 145,5    | 2,02                |
| »        | 45.30 | 16       | 168,1    | 1,88                | 4        | 124,5    | 1,73                |
| »        | 51    | 16       | 126,4    | 1,42                | 15       | 80,9     | 1,12                |
| »        | 59    | 9        | 86,7     | 0,97                | 22       | 67,3     | 0,94                |
| »        | 76    | 13       | 87,5     | 0,98                | 21       | 71,3     | 0,99                |
| 10,0 o/o | 0     | 17       | 162,6    | 1,82                | 23       | 100,8    | 1,40                |
| »        | 14    | 14       | 145,4    | 1,63                | 9        | 91,0     | 1,26                |
| »        | 20    | 8        | 141,5    | 1,59                | 9        | 104,6    | 1,45                |
| »        | 26    | 17       | 159,1    | 1,78                | 22       | 101,6    | 1,41                |
| »        | 32.30 | 16       | 200,1    | 2,24                | 12       | 145,8    | 2,03                |
| »        | 40    | 20       | 258,5    | 2,90                | 13       | 150,7    | 2,09                |
| »        | 45.30 | 20       | 241,0    | 2,70                | 17       | 156,5    | 2,17                |
| »        | 51    | 19       | 178,4    | 2,00                | 19       | 108,5    | 1,50                |
| »        | 59    | 18       | 86,4     | 0,96                | 16       | 71,5     | 0,99                |
| »        | 76    | 15       | 85,5     | 0,95                | 19       | 73,8     | 1,03                |

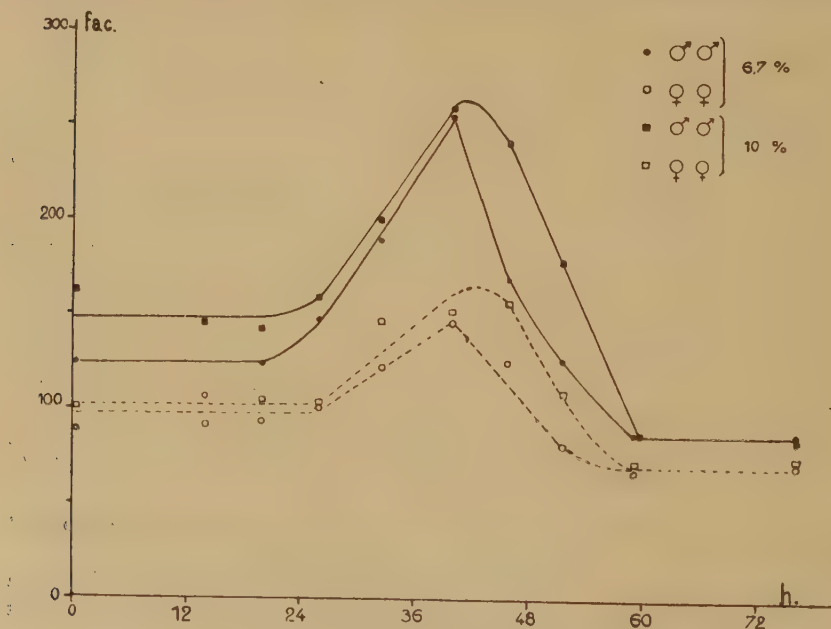


Fig. 3. — Nombre de facettes en fonction de l'âge des larves au moment du transfert sur l'extrait.

TABLEAU 2

| Conc.  | Ages  | ♂♂       |          |            | ♀♀       |          |            |
|--------|-------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|
|        |       | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| 5 o/o  | T     | 35       | 76,5     |            | 56       | 66,5     |            |
|        | 0     | 27       | 105,3    | 1,37       | 31       | 80,2     | 1,21       |
|        | 13.30 | 10       | 104,4    | 1,36       | 11       | 85,7     | 1,29       |
|        | 20    | 12       | 202,9    | 2,65       | 15       | 127,7    | 1,92       |
|        | 26    | 17       | 112,0    | 1,46       | 12       | 80,1     | 1,20       |
|        | 32    | 21       | 170,3    | 2,23       | 14       | 112,4    | 1,69       |
|        | 41    | 18       | 258,0    | 3,37       | 16       | 133,1    | 2,00       |
|        | 46    | 23       | 212,8    | 2,78       | 19       | 110,6    | 1,66       |
| 10 o/o | 52    | 18       | 139,8    | 1,83       | 23       | 74,2     | 1,12       |
|        | 61    | 16       | 78,5     | 1,02       | 15       | 69,8     | 1,05       |
|        | 76.30 | 12       | 83,8     | 1,10       | 14       | 74,3     | 1,12       |
|        | 0     | 15       | 155,6    | 2,03       | 20       | 106,3    | 1,60       |
|        | 13.30 | 12       | 156,6    | 2,05       | 15       | 105,8    | 1,59       |
| 10 o/o | 20.30 | 15       | 163,2    | 2,13       | 13       | 114,5    | 1,72       |
|        | 26    | 14       | 187,9    | 2,46       | 19       | 121,3    | 1,82       |
|        | 32    | 14       | 229,4    | 3,00       | 21       | 120,7    | 1,80       |
|        | 41    | 18       | 315,9    | 4,13       | 14       | 173,2    | 2,60       |
|        | 46    | 18       | 324,3    | 4,24       | 14       | 171,2    | 2,57       |
|        | 52    | 23       | 208,5    | 2,73       | 18       | 104,8    | 1,58       |
|        | 61    | 14       | 84,5     | 1,10       | 20       | 69,7     | 1,05       |
|        | 76.30 | 20       | 84,3     | 1,10       | 18       | 78,2     | 1,18       |

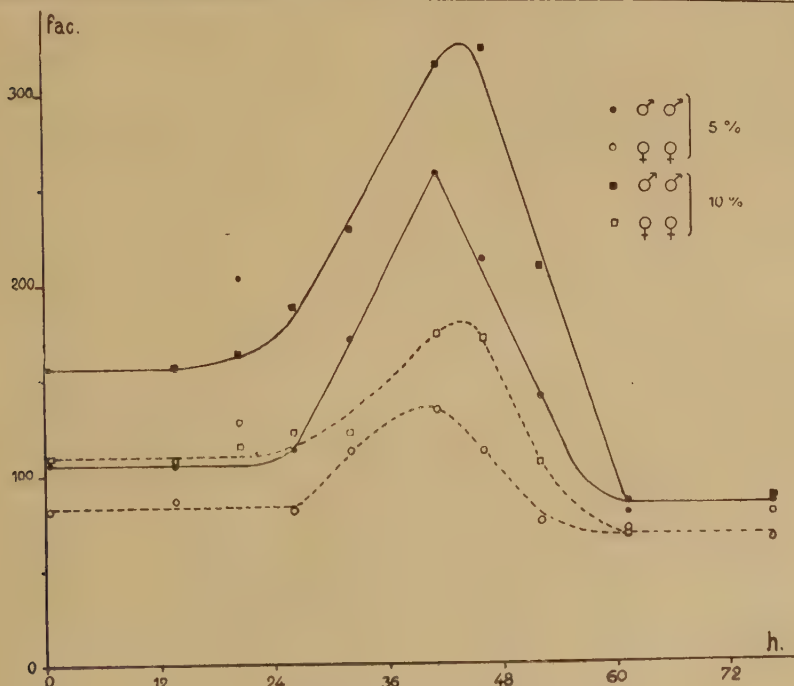


Fig. 4. — Même légende que pour la figure 3.

— des larves âgées de 60 heures au moment de leur transport sur l'extrait ne présentent plus d'augmentation par rapport aux témoins. De 40 heures à 60 heures, l'intensité de l'augmentation décroît régulièrement ;

— avant 40 heures, l'intensité de l'augmentation est plus faible. Elle reste très faible jusqu'à la vingt-quatrième heure, puis croît pour atteindre le maximum vers la quarantième heure. Il est à remarquer que des larves transportées sur l'extrait avant 40 heures restent cependant sur celui-ci pendant la période du développement qui s'étend après ce stade de 40 heures ;

c) la différence d'intensité entre les diverses concentrations se maintient, d'une manière plus ou moins constante, durant tous les stades étudiés. De même, la différence entre les mâles et les femelles reste qualitativement constante, le nombre de facettes des femelles étant beaucoup moins augmenté que celui des mâles.

Dans les deux expériences, il s'est trouvé, durant les premières heures, un stade dont le résultat était anormalement haut par rapport aux stades voisins. D'autre part, les différences d'intensité de la modification sont assez fortes pour cette période comprise entre 0 et 40 heures. C'est pourquoi, une troisième expérience analogue a été réalisée, n'intéressant que cette période, mais pour des stades plus serrés, les lots de larves n'étant espacés que de quatre heures au moment de leur transfert. Ce sont les résultats de cette expérience qui sont traduits dans le tableau 3 et la figure 5. On y retrouve les mêmes caractéristiques que dans les deux premières expériences. En particulier, l'augmentation du nombre de facettes reste constante durant les vingt-quatre premières heures et bien inférieure à l'augmentation constatée à la quarantième heure.

Le Chapitre II sera consacré à l'examen et à l'interprétation de cette première partie du développement, celle allant de 0 à 40 heures. Je ne m'occuperai donc maintenant que de la seconde partie, celle allant de la quarantième heure à la pupaison.

TABLEAU 3

| Ages | Extrait à 5 o/o |          |          |          | Extrait à 10 o/o |          |          |          |
|------|-----------------|----------|----------|----------|------------------|----------|----------|----------|
|      | ♂♂              |          | ♀♀       |          | ♂♂               |          | ♀♀       |          |
|      | <i>n</i>        | <i>m</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>n</i>         | <i>m</i> | <i>n</i> | <i>m</i> |
| T    | 21              | 72,9     | 29       | 68,7     | 21               | 72,9     | 29       | 68,7     |
| 0    | 11              | 111,3    | 20       | 82,9     | 12               | 161,6    | 16       | 107,5    |
| 4    | 17              | 121,8    | 12       | 93,8     | 13               | 181,2    | 16       | 139,8    |
| 8    | 14              | 116,9    | 13       | 84,4     | 15               | 154,7    | 22       | 108,6    |
| 12   | 16              | 124,8    | 22       | 93,4     | 9                | 175,6    | 24       | 131,9    |
| 16   | 18              | 106,5    | 15       | 87,7     | 13               | 155,2    | 14       | 118,4    |
| 20   | 13              | 113,9    | 11       | 87,4     | 14               | 157,3    | 14       | 126,3    |
| 24   | 19              | 124,5    | 13       | 87,8     | 20               | 150,6    | 15       | 112,8    |
| 42   | 16              | 169,2    | 18       | 113,2    | 15               | 238,1    | 11       | 147,5    |

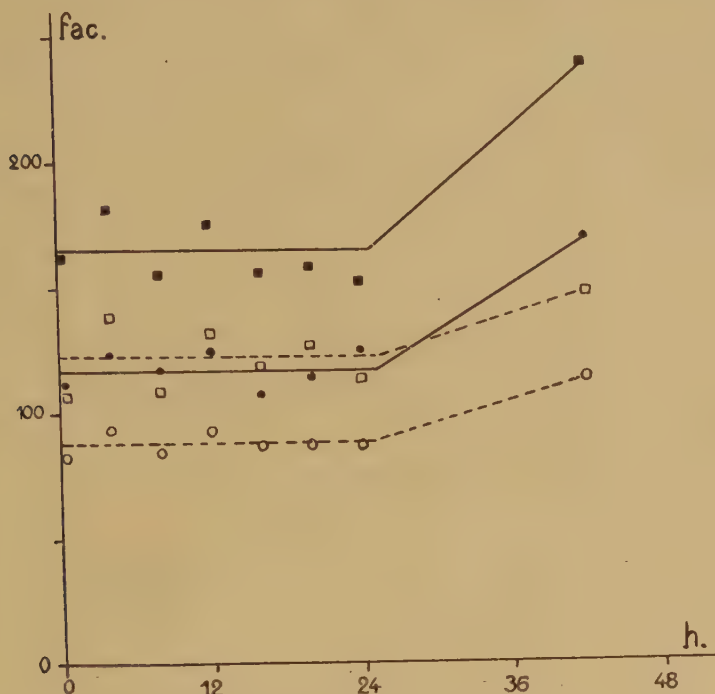


Fig. 5. — Même légende que pour la figure 4.

Des constatations *b)* il ressort que si l'on veut agir sur le nombre des facettes de l'œil au moyen de l'extrait, il faut intervenir dans la période du développement qui s'étend entre 40 heures et 60 heures. Avant cette période, la modification est plus faible ; après, elle est nulle. Il semble donc logique de parler d'une période de sensibilité du disque à l'extrait, avec cette restriction que des expériences du type de celles que je viens d'exposer ne montrent avec certitude que l'une des limites de cette période, sa fin. En effet, puisque des larves âgées de 59 ou 61 heures au moment de leur transfert sur l'extrait ne subissent plus aucune modification, et que leur œil garde la même taille que celui des mouches témoins, on peut dire qu'à ce moment le disque n'est plus capable de réagir à l'action de l'extrait. On verra par la suite comment on peut interpréter ce fait. Quoi qu'il en soit, un disque âgé de 60 heures (à une heure près) est parvenu à un stade de son développement tel que le nombre de facettes de l'œil qui en proviendra est déjà fixé.

Quant à la détermination du début de la période de sensibilité à l'extrait, elle ne peut être faite avec certitude par de telles expériences. Si, en effet, ce sont les larves âgées de 40 heures au moment du transfert qui présentent le maximum d'intensité, cela ne signifie pas nécessairement que le début de la période de sensibilité corresponde à ce stade. On peut penser que l'ex-

trait, ingéré à partir d'un stade donné, n'est capable d'agir que quelques heures plus tard, quand le disque est devenu réceptif. Cependant, puisque les figures montrent une décroissance régulière de la modification entre 40 et 60 heures, il y a de bonnes raisons de penser que c'est bien ce stade de 40 heures qui correspond au début de la période sensible.

Une nouvelle expérience va confirmer cette impression. Elle est conduite à l'inverse des trois premières. Au lieu de transporter des larves d'âges différents sur l'extrait et de les y laisser jusqu'à leur pupaison, on prend des larves à l'éclosion et on les place sur du milieu I contenant 5 o/o de glucose et 6,7 o/o d'extrait. Puis on en prélève des lots à des stades espacés de 12 heures et on replace les larves sur du milieu standard où elles achèvent leur développement. Le tableau 4 et la figure 6 indiquent le résultat de cette opération. On voit que, à l'inverse des expériences précédentes, celle-ci donne le début de la période sensible, mais non sa fin. En effet, des larves élevées de 0 à 40 heures sur l'extrait ne présentent qu'une très faible augmentation du nombre des facettes. A partir de 40 heures, ce nombre croît, montrant que le disque est devenu capable de réagir à l'extrait, donc que la

TABLEAU 4

| Ages | ♂♂       |          |            | ♀♀       |          |            |
|------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|
|      | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| T    | 25       | 90,3     |            | 22       | 74,6     |            |
| 12   | 28       | 103,3    | 1,14       | 11       | 76,4     | 1,02       |
| 24   | 17       | 102,5    | 1,13       | 18       | 73,2     | 0,98       |
| 36   | 14       | 106,6    | 1,18       | 22       | 72,6     | 0,97       |
| 40   | 18       | 103,0    | 1,14       | 26       | 75,0     | 1,01       |
| 48   | 23       | 112,7    | 1,25       | 22       | 81,8     | 1,10       |
| 60   | 15       | 136,1    | 1,51       | 25       | 102,6    | 1,38       |
| 72   | 13       | 162,9    | 1,80       | 22       | 120,4    | 1,61       |
| 84   | 12       | 163,6    | 1,81       | 20       | 108,7    | 1,46       |
| 96   | 21       | 161,3    | 1,79       | 17       | 115,0    | 1,54       |

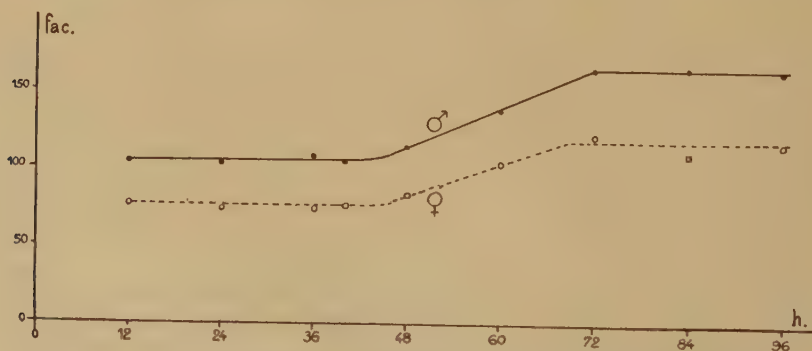


Fig. 6. — Nombre de facettes en fonction du temps passé sur l'extrait.

période sensible commence bien à ce moment. La croissance du nombre de facettes continue jusqu'à 72 heures. Après cet âge, le fait de laisser plus longtemps les larves sur l'extrait n'apporte plus aucune modification. Ce stade paraît être très en retard sur le stade de 60 heures, trouvé dans les premières expériences comme étant la fin de la période sensible. Mais, de même qu'il n'y avait pas de corrélation exacte entre le début de la période sensible et le moment où l'extrait devenait capable d'agir, de même ici il n'y a pas de corrélation entre la fin de la période et le moment où l'extrait cesse son action.

*Discussion et conclusions.* — De l'ensemble de ces expériences, il ressort que l'extrait n'agit, pour provoquer une modification du nombre des facettes, que pendant une certaine période au cours de laquelle il est possible d'augmenter plus ou moins la taille de l'œil. Cette période sensible couvre 20 heures du développement larvaire, réparties depuis la quarantième heure jusqu'à la soixantième.

Il est cependant indispensable de préciser les limites de la période sensible : tout d'abord, d'après la méthode de prélèvement des larves, l'âge de celles-ci n'est connu qu'à deux heures près, puisque c'est pendant deux heures qu'on laisse les larves éclore. Les limites ne seront donc données qu'en tenant compte de cette approximation. En outre, il est bien évident que, lorsque des larves sont transportées âgées de 40 heures sur l'extrait, elles ne commencent pas immédiatement à ingérer l'extrait contenu dans le milieu. Il peut y avoir un décalage, entre le moment du transfert et celui où l'extrait intervient dans le métabolisme de la larve, de deux heures environ, comme le montre la comparaison des différents points où les graphiques se décrochent. De même, quand on retire les larves du milieu contenant l'extrait, il peut se produire un décalage identique entre ce moment et celui où l'extrait cesse d'agir. Ces retards dans l'action de l'extrait expliquent le manque de coïncidence entre les différents graphiques. Pour en tenir compte, il est bon d'ajouter deux heures à chacun des chiffres trouvés, et les limites de la période sensible se trouvent donc être : début : 42 heures  $\pm$  1 heure, fin : 62 heures  $\pm$  1 heure. Pour supprimer l'effet de ces retards, il faudra donc effectuer les transferts deux heures avant les stades à étudier.

Dans les limites de la période sensible, l'action de l'extrait varie avec la durée du séjour des larves sur le milieu contenant l'extrait. Dans un type d'expérience comme dans l'autre, l'accroissement de la taille de l'œil est directement proportionnel à la durée de l'exposition. Pour les différentes concentrations essayées, les graphiques montrent des courbes parallèles, compte tenu des légères variations d'un point à l'autre. Ceci suggère que pendant cette période, les larves sont influençables d'une manière constante. Il y aura donc intérêt, si l'on veut modifier fortement la taille de l'œil, à agir dès le début de la période sensible.

Celle-ci couvre un temps relativement court de la vie larvaire. En effet, elle ne dure que 20 heures sur les 96 que dure la vie de la larve. Quand elle débute, près de la moitié (44 o/o) de la vie de la larve s'est déjà écoulée. Il est intéressant de rapprocher ces chiffres de ceux trouvés par les auteurs qui

ont étudié l'action de la température sur le nombre de facettes. J'ai donné dans la partie « Historique » de cet exposé un tableau des chiffres trouvés par DRIVER (1931) dans son étude de la période d'action de la température sur *Bar*. Comme ces chiffres sont calculés d'après une durée de vie larvaire comprenant à la fois la vie embryonnaire et la véritable vie larvaire, il y a lieu d'ajouter aux chiffres que donnent mes expériences les 22 heures que dure le développement de l'œuf. Dans ces conditions, la période sensible s'étend depuis la soixante-quatrième heure jusqu'à la quatre-vingt-quatrième, comme le montre le tableau suivant :

|                                                     |                          |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|
| Durée de la vie œuf + larve. . . . .                | 118 heures               |
| Limites de la période sensible . . . . .            | 64-84 <sup>e</sup> heure |
| Période de vie œuf + larve avant la p. s. . . . .   | 54 o/o                   |
| Période de vie œuf + larve pendant la p. s. . . . . | 17 o/o                   |
| Période de vie œuf + larve après la p. s. . . . .   | 29 o/o                   |

On voit, en comparant ces chiffres avec ceux donnés page 13, que la période de sensibilité à l'extrait se place au voisinage de la période d'action de la température telle qu'elle a été établie par plusieurs auteurs. Comme ces derniers n'ont pas déterminé ses limites à la température de 25° à laquelle sont conduites mes expériences, il est encore plus significatif de comparer les différents chiffres dans les figures 7 et 8 où j'ai reporté les durées de périodes de sensibilité en fonction de la température. On voit que la période de sensibilité à l'extrait se situe exactement là où se situerait

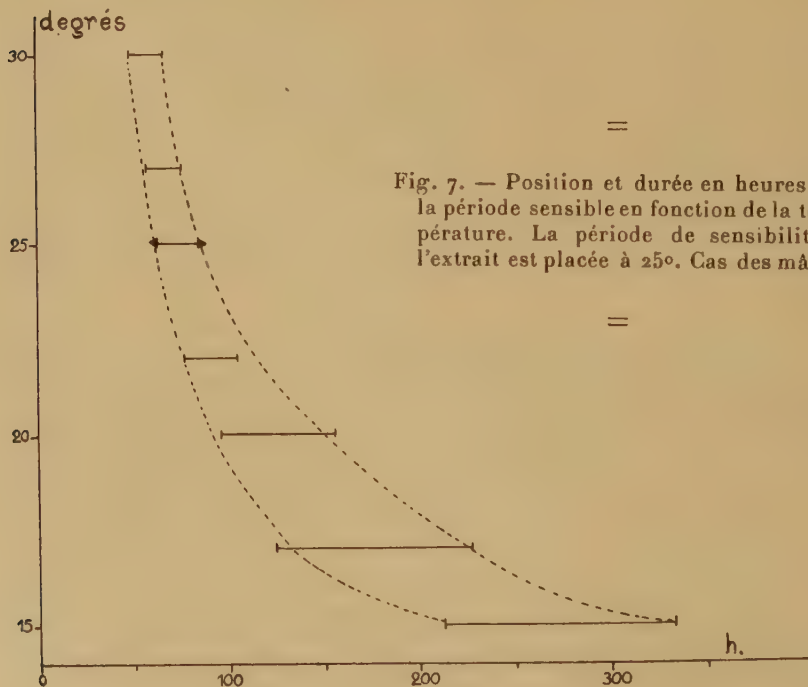
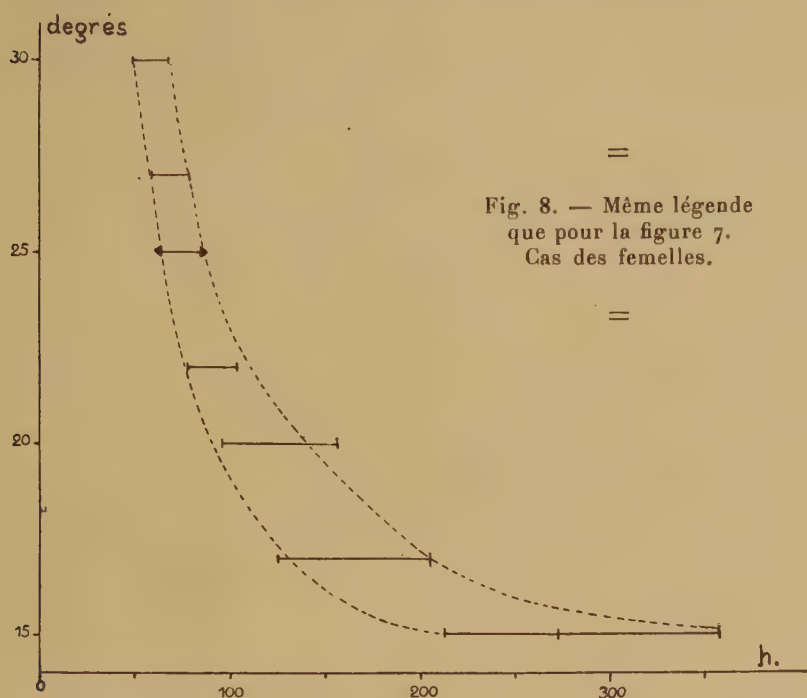


Fig. 7. — Position et durée en heures de la période sensible en fonction de la température. La période de sensibilité à l'extrait est placée à 25°. Cas des mâles.



la période d'action de la température à 25°. Il est donc évident que l'on est en présence de deux processus très analogues se traduisant par des résultats qualitativement identiques. Il reste que, avec l'extrait, on peut agir d'une façon beaucoup plus intense qu'avec la température, puisque, pour la concentration maxima utilisée, on atteint des yeux ayant plus de 300 facettes, alors que la température la plus basse ne donne que 140 facettes.

## CHAPITRE II

### ACTION DE L'EXTRAIT AVANT LA PÉRIODE SENSIBLE

On vient de voir comment on peut expliquer, par l'existence d'une période de sensibilité à l'extrait, la seconde portion des courbes traduisant l'intensité de l'action de l'extrait aux différents stades du développement larvaire. Mais il reste à interpréter la première portion de ces courbes, c'est-à-dire celle comprise dans les 40 premières heures.

On a vu que, pour obtenir l'effet maximum de l'extrait, il faut que les larves soient âgées exactement de 40 heures. Si elles sont plus vieilles, l'effet sera moindre, ce qui est normal, une partie de la période de sensibilité étant déjà écoulée. Si elles sont plus jeunes, les nombres de facettes seront plus ou moins élevés, mais tous resteront inférieurs à celui des mouches issues de larves transportées sur l'extrait à leur 40<sup>e</sup> heure. Et cependant, toutes les larves dont l'âge est compris entre 0 et 40 heures au moment du transfert, restent en présence de l'extrait au delà de la quarantième heure, donc durant la période de sensibilité.

Ce qui revient à dire que le fait pour les larves d'être élevées, avant la période de sensibilité, sur du milieu contenant de l'extrait, les rend inaptes à l'utiliser par la suite, où tout au moins diminue, dans des proportions notables, son action ultérieure.

A considérer la forme des courbes (figures 3 et 4) jusqu'à la 40<sup>e</sup> heure, on peut envisager deux explications possibles : ou bien l'extrait a subi une inactivation, due à la présence des larves et de la levure ; ou bien ce sont les larves qui ont été en quelque sorte insensibilisées et rendues moins propres à utiliser l'extrait par la suite. En effet, les courbes montrent que de 0 à 20 heures l'effet reste constant et faible. Au delà de la 20<sup>e</sup> heure, l'effet croît régulièrement jusqu'au stade critique de 40 heures. Il semble donc bien se produire une transformation, soit du milieu, soit des larves, nécessitant un temps minimum de 20 heures pour s'accomplir entièrement.

*Inactivation du milieu ou insensibilisation des larves ?* — Afin de voir laquelle des deux hypothèses est à retenir, les expériences suivantes sont faites : un certain nombre de tubes contenant du milieu I à 5 o/o de glucose et 6,7 o/o d'extrait sont préparés. On y introduit ensuite des larves suivant le protocole suivant :

*Tube 1* : larves de 0 heure.

*Tube 2* : larves de 40 heures.

*Tube 3* : larves de 40 heures, le milieu ayant étéensemencé 40 heures auparavant par une suspension de levure vivante.

*Tube 4* : larves de 40 heures, le milieu ayant déjà servi à l'élevage de larves pendant 40 heures.

*Tube 5* : larves de 0 heure, le milieu ayant déjà servi à l'élevage de larves pendant 40 heures.

TABLEAU 5

|        | ♂♂ |       |      | ♀♀ |       |      |
|--------|----|-------|------|----|-------|------|
|        | n  | m     | m/T  | n  | m     | m/T  |
| Tube 1 | 16 | 114,7 | 1,58 | 10 | 90,2  | 1,36 |
| » 2    | 13 | 235,0 | 3,23 | 12 | 131,2 | 1,99 |
| » 3    | 12 | 198,6 | 2,73 | 16 | 140,2 | 2,12 |
| » 4    | 14 | 169,0 | 2,32 | 11 | 104,5 | 1,58 |
| » 5    | 20 | 140,3 | 1,93 | 18 | 106,1 | 1,61 |

Le nombre de facettes des mouches issues de ces différents lots est donné par le tableau 5. On voit que l'on retrouve, entre les tubes 1 et 2, la différence d'intensité de l'effet montrée par les courbes du chapitre I, mais qu'une partie seulement de cette différence trouve son explication dans les résultats des autres tubes. En effet, le tube 3 montre que la prolifération de la levure n'a pas suffi à inactiver complètement le milieu : le chiffre des mâles est plus faible d'environ 1/6 que celui du tube 2, mais encore nettement plus fort que celui du tube 1. Quant aux chiffres des femelles, ils sont à peu près identiques pour les tubes 1 et 3. De même, le tube 4, où le milieu a subi, outre la prolifération de la levure, la présence de larves, ne peut rendre compte seul de la différence entre les résultats des tubes 1 et 2. Certes, les nombres de facettes de ce tube 4 se rapprochent de ceux donnés par les larves élevées dès leur éclosion sur l'extrait mais ils leur sont encore nettement supérieurs, et même si le milieu a été inactivé, cette inactivation n'est que partielle.

Quant au tube 5 où ce sont, cette fois, des larves de 0 heure qui sont transportées sur des milieux ayant déjà servi pendant 40 heures, il donne des mouches qui ont des yeux plus grands que les mouches issues de larves repiquées également à 0 heure, mais sur du milieu neuf. De ces cinq expériences, on peut donc conclure que les milieux subissent une inactivation partielle quand ils reçoivent, pendant 40 heures, des larves et de la levure : en effet, par rapport à des larves de même âge élevées sur du milieu neuf, les larves transportées sur ces milieux sont moins modifiées si elles sont âgées de 40 heures et plus si elles sont âgées de 0 heure au moment du transfert.

Ce que l'on peut reprocher à ces expériences, c'est que entre le tube 2 et le tube 4 par exemple, il y ait une autre différence que l'absence ou la présence de larves ou de levure pendant les 40 premières heures. Quand, après 40 heures d'exposition du tube 4 aux larves, on y remet de nouvelles larves, celles-ci trouvent un milieu plus riche en levure que celui du tube 2. Non

seulement cette levure a pu contribuer à une inactivation possible du milieu, mais encore elle a proliféré, et les nouvelles larves trouvent alors un aliment supplémentaire, non dosable, et qui est sans action sur la taille de l'œil imaginal. C'est pourquoi une seconde série d'expériences a été réalisée, dans laquelle on a pris soin de débarrasser autant que possible les milieux ayant déjà servi de la levure qui a pu y pousser, ceci pour les tubes 3, 4 et 5. Les larves se trouvent donc alors dans des conditions de nutrition identiques à celles des tubes 1 et 2. En outre, ces milieux sont plus concentrés en extrait (10 o/o au lieu de 6,7 o/o) ce qui rend les résultats plus significatifs. Enfin, un tube 6 est préparé, tube à milieu neuf qui est destiné à recevoir les larves ayant contribué à inactiver le tube 4 pendant 40 heures.

TABLEAU 6

| TUBE   | ♂♂ |       |      | ♀♀ |       |      |
|--------|----|-------|------|----|-------|------|
|        | n  | m     | m/T  | n  | m     | m/T  |
| Tube 1 | 18 | 224,7 | 3,10 | 11 | 152,3 | 2,30 |
| » 2    | 18 | 317,0 | 4,37 | 20 | 193,7 | 2,93 |
| » 3    | 19 | 295,3 | 4,07 | 14 | 188,1 | 2,85 |
| » 4    | 18 | 289,5 | 3,99 | 19 | 175,9 | 2,66 |
| » 6    | 15 | 189,3 | 2,61 | 9  | 119,9 | 1,81 |

Les résultats de cette seconde série sont indiqués dans le tableau 6. On voit que, cette fois, les résultats des tubes 2, 3 et 4 sont très voisins. L'inactivation des milieux par la levure et les larves est plus faible que dans la première série, ce qui confirme que la levure, en tant qu'aliment, avait masqué en partie les faits. D'autre part, les larves issues du tube 6 ont donné des mouches dont l'œil a subi une modification du même ordre que celle des mouches laissées tout le temps sur le même milieu. Par conséquent, le fait de fournir un extrait neuf à des larves de 40 heures ne leur permet pas d'en profiter si, jusque-là, elles ont déjà été en présence d'extrait.

Les conclusions suivantes peuvent donc être tirées :

1) Il y a une légère inactivation du milieu par la levure et les larves, mais elle ne suffit pas à expliquer la différence entre larves de 0 heure et larves de 40 heures.

2) Il existe un phénomène d'insensibilisation des larves par l'extrait fourni aux stades jeunes du développement. Cette insensibilisation a un effet beaucoup plus intense que l'inactivation des milieux d'élevage.

3) Si on adopte ces deux conclusions, on comprend pourquoi

— des larves de 40 heures mises en présence de milieu inactivé ont moins de facettes que celles mises sur du milieu neuf,

— des larves de 0 heure mises en présence de milieu inactivé ont plus de facettes que celles mises sur du milieu neuf; dans ce cas, le milieu, étant moins actif, agit moins violemment sur les larves, et celles-ci subissent une insensibilisation plus faible.

Il paraît donc probable que l'insensibilisation des larves est, en quelque sorte, proportionnelle à la quantité d'extrait qu'elles auront ingéré pendant les premiers stades de leur développement. Cette quantité peut être modifiée de deux façons différentes : d'une part en employant des milieux plus ou moins concentrés en extrait, d'autre part en exposant les larves à insensibiliser pendant un temps plus ou moins long.

*Influence de la concentration en extrait sur le degré d'insensibilisation.* — Un certain nombre de larves de 0 heure sont placées sur du milieu I contenant du glucose et des concentrations croissantes d'extrait, échelonnées de 0,3 o/o à 10 o/o. Au bout de 40 heures, la moitié de chacun des lots ainsi constitués est repiquée sur du milieu contenant invariablement 10 o/o d'extrait, et laissée telle quelle jusqu'à l'éclosion des mouches. Le tableau 7 et la figure 9 donnent les résultats obtenus. On voit, d'une part, que l'action de l'extrait sur les larves laissées durant tout leur développement sur le même milieu est proportionnelle à sa concentration (courbe 1 des mâles et des femelles) fait que j'étudierai en détail plus loin ; et, d'autre part, que la taille de l'œil des mouches issues de larves repiquées à 40 heures sur l'extrait à 10 o/o est d'autant plus grande que le milieu a été moins concentré en extrait pendant les 40 premières heures (courbe 2).

Pour une concentration de 6,7 o/o, le maximum d'insensibilisation est presque atteint, puisque des larves élevées de 0 à 40 heures sur un tel milieu ne subissent, par la suite, qu'une augmentation très faible quand elles sont en présence d'une concentration de 10 o/o.

TABLEAU 7

| de 0 h.<br>à 40 h. | de 40 h.<br>à la Pup. | ♂♂       |                | ♀♀       |               |
|--------------------|-----------------------|----------|----------------|----------|---------------|
|                    |                       | n        | m              | n        | m             |
| 0,3 o/o<br>0,3 o/o | 0,3 o/o<br>10,0 o/o   | 19<br>18 | 68,0<br>153,0  | 26<br>12 | 55,5<br>105,0 |
| 1,6 o/o<br>1,6 o/o | 1,3 o/o<br>10,0 o/o   | 27<br>15 | 83,3<br>133,4  | 22<br>20 | 68,1<br>98,0  |
| 3,3 o/o<br>3,3 o/o | 3,3 o/o<br>10,0 o/o   | 18<br>10 | 94,8<br>126,1  | 25<br>26 | 76,7<br>93,1  |
| 6,7 o/o<br>6,7 o/o | 6,7 o/o<br>10,0 o/o   | 15<br>12 | 124,4<br>128,1 | 18<br>17 | 93,4<br>89,8  |
| 10,0 o/o           | 10,0 o/o              | 23       | 138,5          | 23       | 99,9          |

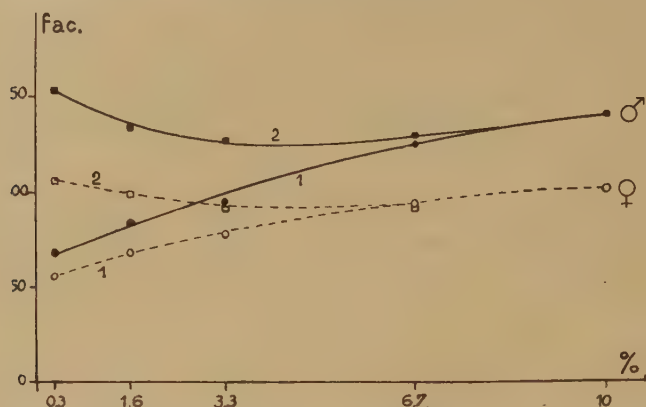


Fig. 9. — Courbes 1 : nombre de facettes des larves de 0 heure en fonction de la concentration en extrait. Courbes 2 : nombre de facettes des larves insensibilisées par l'extrait en fonction de la concentration en extrait ingéré pendant la période sensible.

*Influence du temps d'exposition à l'extrait sur le degré d'insensibilisation.* — Ici, on modifie la quantité d'extrait ingéré, non pas en agissant sur la concentration de celui-ci, mais en laissant les larves en sa présence pendant des temps plus ou moins longs. Un certain nombre de larves sont mises à 0 heure sur du milieu à 10 o/o d'extrait, et, toutes les 10 heures, on en prélève un lot que l'on repique sur du milieu standard.

Puis, quand tous les lots prélevés et le lot témoin restant ont atteint 40 heures, on les repique de nouveau tous sur du milieu à 10 o/o d'extrait. Le tableau 8 montre que, dans ce cas, l'interprétation des résultats est moins simple. En effet, les larves laissées seulement de 0 à 10 heures donnent des mouches dont les yeux sont de même taille que ceux des mouches dont les larves ne furent transférées sur l'extrait qu'au début de la période de sensibilité : c'est donc que les dix premières heures n'ont pas été suffisantes pour les insensibiliser. Mais si on double ce temps, c'est-à-dire si le temps d'exposition dure de 0 à 20 heures, l'insensibilisation est déjà aussi forte que pour des temps supérieurs tels que de 0 à 30 heures, ou de 0 à 40 heures.

TABLEAU 8

|        | Durée du séjour sur du milieu |               |               | ♂♂ |       |
|--------|-------------------------------|---------------|---------------|----|-------|
|        | avec extrait                  | sans extrait  | avec extrait  | n  | m     |
| Tube 1 |                               |               |               |    |       |
| Tube 2 | 0 h. à 96 h.                  | 0 h. à 40 h.  | 40 h. à 96 h. | 18 | 269,9 |
| Tube 3 | 0 h. à 10 h.                  | 10 h. à 40 h. | 40 h. à 96 h. | 46 | 174,1 |
| Tube 4 | 0 h. à 20 h.                  | 20 h. à 40 h. | 40 h. à 96 h. | 18 | 265,1 |
| Tube 5 | 0 h. à 30 h.                  | 30 h. à 40 h. | 40 h. à 96 h. | 18 | 174,3 |
| Tube 6 | 0 h. à 40 h.                  |               | 40 h. à 96 h. | 19 | 202,2 |
|        |                               |               | 40 h. à 96 h. | 35 | 171,6 |

Je rappellerai, à ce sujet, que l'examen des figures 3 et 4 montre que, là aussi, il faut un temps minimum de 20 heures pour que l'insensibilisation soit totale.

De ces deux séries d'expériences, on peut conclure que l'insensibilisation est proportionnelle à la quantité d'extrait ingéré pendant les 40 premières heures du développement, mais que cette insensibilisation ne doit, pour être complète, ni avoir lieu trop longtemps avant le début de la période sensible, ni être de trop courte durée.

L'explication qui vient immédiatement à l'esprit pour interpréter ces phénomènes est celle qui consiste à admettre que cette insensibilisation se fait par l'intermédiaire d'une fraction insensibilisante, présente dans l'extrait, ou produite par les larves réagissant à l'extrait aux premiers stades de leur développement. Ce principe se trouverait en d'autant plus grande quantité qu'il y aurait plus d'extrait ingéré. Les chiffres du tube 3 du tableau 8 s'expliqueraient alors de plusieurs façons : ou le temps de 10 heures d'exposition à l'extrait serait trop faible, ou les larves ne seraient pas encore capables de réagir à ce stade, ou, enfin, le principe, une fois produit, ne se conserverait pas jusqu'au stade de 40 heures, début de la période de sensibilité.

Si l'on admet la présence de cette fraction insensibilisante, on doit penser qu'elle est ingérée ou formée durant les 40 premières heures du développement des larves, et qu'elle agit ensuite, durant la période de sensibilité, pour inhiber l'effet de l'extrait. Elle doit donc se trouver dans les larves élevées de 0 à 40 heures sur l'extrait, et peut-être est-il possible de la mettre en évidence à la fin de cette période.

On essaiera, tout d'abord, de voir si l'on peut inhiber l'action de l'extrait en le mélangeant avec des larves contenant la fraction. Puis on agira directement sur les larves, en les insensibilisant par injection, avant de les soumettre à l'extrait.

*Action des larves insensibilisées sur l'extrait.* — On mélange une bouillie de larves possédant la fraction à du milieu contenant l'extrait, pour voir si celui-ci continue à être actif. Pour cela, des larves sont transférées, quand elles sont âgées de 0 heure, sur du milieu I contenant 5 o/o de glucose et 10 o/o d'extrait. Quarante heures après, elles sont sorties, lavées, écrasées avec du sable, et incorporées à un milieu identique ; sur le mélange ainsi obtenu, on place des larves de 40 heures également mais élevées jusque-là sur le milieu standard. Parallèlement, on prépare un second tube, contenant de l'extrait et des larves écrasées quand elles ont passé 40 heures sur du milieu standard, puis un troisième tube ne contenant que de l'extrait.

Les mouches mâles issues de ces trois lots de larves ont des yeux dont la taille est respectivement :

Extrait + larves élevées sur l'extrait : 198,8 facettes.

Extrait + larves élevées sur milieu standard : 195,4 facettes.

Extrait seul : 203,4 facettes.

Le milieu n'a donc subi aucune modification, et son activité n'est pas inhibée par la présence de larves insensibilisées. On pourrait penser que le jus de ces larves n'a pas été assez longtemps en contact avec l'extrait pour

y apporter une transformation ; en effet, on a vu qu'il faut un certain temps minimum pour que l'insensibilisation se produise.

Aussi, la même expérience est réalisée, mais en laissant le jus des larves et l'extrait en présence pendant des temps différents à la température de 25° (extrait à 6,7 o/o).

On obtient alors les chiffres suivants :

Pour un contact de 30 minutes :

Extrait + larves élevées sur l'extrait : 151,5.

Extrait + larves élevées sur milieu standard : 151,9.

Pour un contact de 6 heures 45 minutes :

Extrait + larves élevées sur l'extrait : 145,6.

Extrait + larves élevées sur milieu standard : 161,8.

Pour un contact de 22 heures 30 minutes :

Extrait + larves élevées sur l'extrait : 161,0.

Extrait + larves élevées sur milieu standard : 157,6.

Là non plus, il n'y a aucune inhibition de l'action de l'extrait. Même si la fraction insensibilisante existe dans les larves, elle ne peut arriver à modifier le milieu. Il est bon de noter d'ailleurs que les conditions propres, d'une part à l'insensibilisation directe des larves, et d'autre part à cette tentative de diminution d'activité du milieu sont assez éloignées. En particulier, la concentration en fraction insensibilisante peut être assez différente dans les deux cas, pour expliquer que l'on ne trouve pas dans le second les phénomènes révélés par le premier. Il se peut aussi que cette fraction ne puisse agir que sur les larves et soit sans répercussion sur l'extrait. C'est à cette conclusion que l'on est amené par l'expérience suivante.

*Insensibilisation par injection.* — Des larves sont placées, à 0 heure, sur du milieu I contenant 5 o/o de glucose et 6,7 o/o d'extrait. Quand elles sont âgées de 40 heures, elles sont retirées, lavées, écrasées avec du sable. Le liquide obtenu est centrifugé pour le débarrasser des fragments de larves. Il est alors injecté à des larves de 40 heures, élevées jusque-là sur le milieu standard. Puis ces larves sont repiquées sur du milieu contenant aussi de l'extrait. Parallèlement, un second lot de larves, dans lesquelles on a injecté du jus de larves élevées sur milieu standard, est placé sur un milieu identique. Les mouches issues de ces larves présentent les nombres de facettes suivants :

Premier lot : mâles : 133,8 ; femelles : 96,3.

Second lot : mâles : 183,4 ; femelles : 124,4.

Ces chiffres montrent donc qu'il est possible, par ce moyen, de transmettre à des larves l'insensibilisation acquise par d'autres. Ceci confirme l'existence, dans les larves insensibilisées, d'une fraction formée durant les quarante premières heures de leur développement, à partir de l'extrait qu'elles trouvent dans le milieu d'élevage. La présence de cette fraction, qu'elle soit obtenue ainsi directement, ou qu'elle soit fournie, avant la période de sensibilité, par injection, provoque chez les larves la formation

d'un milieu interne inapte, en partie tout au moins, à réagir de la manière habituelle à l'extrait.

*Discussion et conclusions.* — Le chapitre I avait montré que, si l'on veut augmenter fortement la taille de l'œil des mouches *Bar* grâce à l'action de l'extrait de *Calliphora* ingéré *per os*, cette ingestion doit, pour être efficace, avoir lieu durant une certaine période du développement larvaire. L'existence d'une période de sensibilité n'est pas faite pour surprendre, car beaucoup de phénomènes biologiques comportent ainsi des restrictions dans leur manifestation.

Les faits exposés dans ce présent chapitre compliquent singulièrement les modalités d'action de l'extrait. Les phénomènes conduisant à l'augmentation de la taille de l'œil sous son influence paraissent en effet relativement simples comme comportement, quand on se borne à l'étude de la période de sensibilité. Mais du moment où l'on observe ce qui se passe antérieurement, il faut tenir compte de cette différence observée dans la taille des yeux des larves qui passent, les unes toute leur vie larvaire sur l'extrait, les autres, seulement la période allant de 40 heures à la pupaison.

J'ai cherché à montrer comment on pouvait interpréter cette différence. Il est hautement probable qu'elle provient de la mise en jeu de processus déclanchés, à un âge précoce des larves, par la réaction de celles-ci à l'extrait qu'elles ingèrent. Ces larves possèdent naturellement un milieu intérieur ayant une certaine composition. Ce milieu se trouve brusquement modifié par l'arrivée, en doses plus ou moins massives, d'un ensemble complexe qui doit amener des variations dans l'équilibre physiologique des larves. Certes, l'extrait provient lui-même de la lymphe d'un organisme voisin de la *Drosophila*. On verra par la suite que l'extrait tiré de la *Drosophila* même a une action identique; néanmoins, ce que trouvent les larves dans le milieu modifie suffisamment leur développement pour qu'un organe tel que l'œil en subisse les conséquences. On peut donc penser que l'ingestion de l'extrait fait intervenir des changements notables dans le métabolisme interne des larves. Celles-ci réagissent, et cela d'autant plus violemment que le mode de nutrition a été lui-même plus fortement modifié, en donnant naissance à un corps qui s'oppose à ces changements. Les propriétés diffusibles de ce corps semblent ne pouvoir être mises en doute. Formé à la suite d'une ingestion *per os*, il devient capable de compenser ce qu'une seconde ingestion, durant la période de sensibilité, peut entraîner comme nouvelle variation du métabolisme larvaire. Il passe dans la circulation générale, puisque la lymphe des larves qui l'ont édifié acquiert les qualités insensibilisantes transmissibles à d'autres individus par injection.

On peut donc admettre que l'insensibilisation est due à la mise en jeu de cette fraction diffusible, qui a pour origine l'action de l'extrait sur les larves durant une certaine période de leur développement, et qui, une fois élaborée, se répand dans l'organisme où elle garde son activité, soit qu'elle y reste, soit qu'on l'en extraie pour conférer à d'autres individus les propriétés qu'elle entraîne.

Il y a lieu de rappeler ici que ce phénomène d'insensibilisation peut

Simon Chevais.

expliquer le manque apparent de concordance dans les chiffres trouvés pour la fin de la période de sensibilité. Les courbes 3 et 4 indiquaient 60 heures pour cette valeur, la courbe 6, 72 heures. Mais, dans l'expérience représentée par cette dernière courbe, toutes les larves étaient transportées sur l'extrait à 0 heure, et, par conséquent, subissaient l'action de l'extrait au moment où se réalise l'insensibilisation. Celle-ci, comme on l'a vu, modifie beaucoup le développement larvaire et y fait apparaître des changements appréciables du milieu interne. Il est donc préférable de tenir compte des courbes 3 et 4 dans la détermination de la fin de la période de sensibilité, plutôt que de la courbe 6 où plusieurs phénomènes sont superposés. La fin de la période de sensibilité se placerait bien alors aux environs de la 60<sup>e</sup> heure.

Dans le chapitre suivant, on va voir quelle est l'origine de cette fraction insensibilisante, et comment sa formation fait intervenir des processus différents de ceux qui conduisent l'extrait à augmenter le nombre de facettes de l'œil *Bar*.

---

### CHAPITRE III

#### ACTION DE L'EXTRAIT EN MILIEU ASEPTIQUE

J'ai déjà signalé (voir p. 28) dans quelle mesure la manifestation d'un phénomène pouvait être masquée par suite des différences de qualité nutritive des milieux. Quand j'ai étudié l'inactivation du milieu par la levure qui y prolifère, j'ai montré que celle-ci, en fournissant un aliment non dosable aux larves, pouvait conduire, sinon à des erreurs, tout au moins à des inexactitudes quant à la valeur réelle des chiffres fournis par les expériences.

Cherchant s'il existe une corrélation entre le nombre de facettes de l'œil *Bar* et les conditions de nutrition et de développement des larves, j'ai déjà montré (CHEVAIS, 1942) que cette corrélation n'est pas constante. On peut traduire les qualités nutritives des milieux d'élevage par la durée de la vie larvaire et le poids des mouches ; on constate alors que le nombre des facettes n'est pas exclusivement sous la dépendance de ces qualités nutritives. En effet, des milieux de composition différente mais également nutritifs donnent des mouches dont les yeux peuvent être plus ou moins grands. Inversement, des milieux de composition identique, mais se distinguant par leurs qualités nutritives, conduisent à de fortes variations dans la taille de l'œil. C'est ainsi que des larves, élevées sur des milieux standardsensemencés avec des solutions de levure vivante à des concentrations de plus en plus faibles, fournissent des mouches dont les yeux sont de plus en plus grands : pour les concentrations assurant une nutrition convenable, les yeux des mâles ont 70,6 facettes, alors que pour celles où les qualités nutritives sont les plus défectueuses, le nombre atteint 123,8, soit 1,7 fois plus.

De même, l'activité de milieux contenant de l'extrait de *Calliphora* sera nettement influencée par la quantité de levure ajoutée aux milieux. Pour les mêmes concentrations que ci-dessus, le nombre de facettes passe de 105,3 à 241,2. Ceci montre clairement que l'action de l'extrait doit être étudiée en dehors de tout autre facteur de modification de la taille de l'œil, et en particulier que la prolifération plus ou moins intense de la levure peut être une cause de variabilité qu'il faut écarter.

En dehors de l'influence qu'elles peuvent avoir sur le métabolisme des larves, les qualités nutritives du milieu sont susceptibles également d'agir indirectement sur les phénomènes étudiés, en allongeant ou raccourcissant la durée de la vie larvaire. BEADLE, TATUM et CLANCY (1938) ont mis au point une technique qui permet de modifier dans des proportions notables la longueur du développement larvaire. Si l'on fait jeûner des larves âgées de moins de 70 heures (après la ponte de l'œuf), la pupaison se produit plus tard que normalement. Cet accroissement de durée s'accompagne de transformations internes des organes de la larve ; en particulier, ses corps gras

subissent des modifications qui les rendent capables de former et de libérer des substances que l'on ne pouvait pas mettre en évidence dans les larves élevées normalement. C'est ainsi que des larves *vermilion* qui étaient, jusque-là, incapables de former la substance  $v^+$  nécessaire à la formation du pigment *sauvage* de l'œil, parviennent, si on les élève sur un milieu pauvre en levure, à élaborer cette substance à partir de leurs corps gras. Bien que les processus touchés dans ce cas soient éloignés de ceux qui interviennent dans le déterminisme de la taille de l'œil, de tels phénomènes montrent suffisamment que tout le métabolisme des larves est en jeu quand, pour une raison ou pour une autre, surviennent des variations dans la durée de la vie larvaire.

De son côté, BODENSTEIN (1939), en sous-alimentant des larves, agit de la même manière sur la période larvaire de mouches *Bar*. Comme il a été amené, à la suite d'expériences de transplantation, à supposer que le nombre de facettes de l'œil de l'imago dépend de la durée du séjour du disque oculaire dans la larve, il cherche à voir si, grâce à la technique de BEADLE, TATUM et CLANCY, il retrouve cette corrélation. Les résultats obtenus lui montrent que, en raccourcissant la période larvaire, on diminue le nombre des facettes, alors qu'on l'augmente en accroissant cette même période. C'est ainsi que des larves élevées sur un milieu pauvre sont toutes plus ou moins retardées dans leur développement, et que le nombre des facettes est augmenté de façon significative (139 facettes chez les mâles, contre 83 chez les témoins). Mais, comme BODENSTEIN trouve que ce sont les mouches les plus retardées qui ont les yeux les moins augmentés, ce qui est en contradiction avec les expériences de transplantation, il en vient à penser que le traitement affecte non seulement le développement de l'œil, mais également le développement général de l'organisme.

On doit donc, si l'on veut poursuivre l'étude du comportement de l'œil au cours de la vie des mouches, arriver à concilier tous les facteurs qui peuvent l'influencer. Il faut réaliser un milieu suffisamment nutritif, ne subissant aucune modification durant tout le temps que les larves passent sur lui. Un seul facteur agissant sur le nombre des facettes, à savoir la quantité d'extrait de *Calliphora*, sera soumis à variations.

*Emploi d'un milieu aseptique.* — C'est pourquoi j'ai repris une partie des expériences précitées en me servant d'un milieu stérilisé et en utilisant la technique stérile décrite précédemment. Pour toutes ces expériences en conditions aseptiques, c'est le milieu III qui sera employé. Il a été choisi après un certain nombre d'essais comme étant suffisamment nutritif, en absence de levure vivante, pour donner un développement larvaire normal ; la vie des larves y dure 96 heures et les mouches issues de ces larves ont le nombre de facettes et le poids des témoins.

La première expérience conduite dans ces conditions est celle où les larves sont placées, sur un milieu contenant 10 o/o d'extrait, à des âges variés, compris entre 0 heure et 70 heures. Elle est donc l'homologue des expériences représentées par les tableaux 1 et 2, et les figures 3 et 4. Ses résultats sont donnés par le tableau 9 et la figure 10. On voit immédiatement qu'ils sont différents de ceux fournis par les expériences du même type en

TABLEAU 9

| Ages | $\sigma\sigma$ |          |            | $\text{♀♀}$ |          |            |
|------|----------------|----------|------------|-------------|----------|------------|
|      | <i>n</i>       | <i>m</i> | <i>m/T</i> | <i>n</i>    | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| T    | 79             | 111,9    |            | 64          | 74,8     |            |
| 0    | 1              | 269      | 2,40       | 1           | 156      | 2,08       |
| 10   | 11             | 257,1    | 2,30       | 11          | 169,2    | 2,26       |
| 20   | 16             | 246,4    | 2,20       | 15          | 198,9    | 2,66       |
| 30   | 18             | 279,9    | 2,50       | 39          | 172,9    | 2,31       |
| 35   | 17             | 225,4    | 2,01       | 32          | 173,4    | 2,32       |
| 40   | 30             | 240,2    | 2,15       | 36          | 156,5    | 2,08       |
| 45   | 24             | 260,6    | 2,33       | 27          | 184,0    | 2,46       |
| 50   | 27             | 210,9    | 1,88       | 41          | 167,8    | 2,24       |
| 60   | 47             | 104,6    | 0,94       | 52          | 76,6     | 1,02       |
| 70   | 31             | 102,1    | 0,91       | 55          | 74,8     | 1,00       |

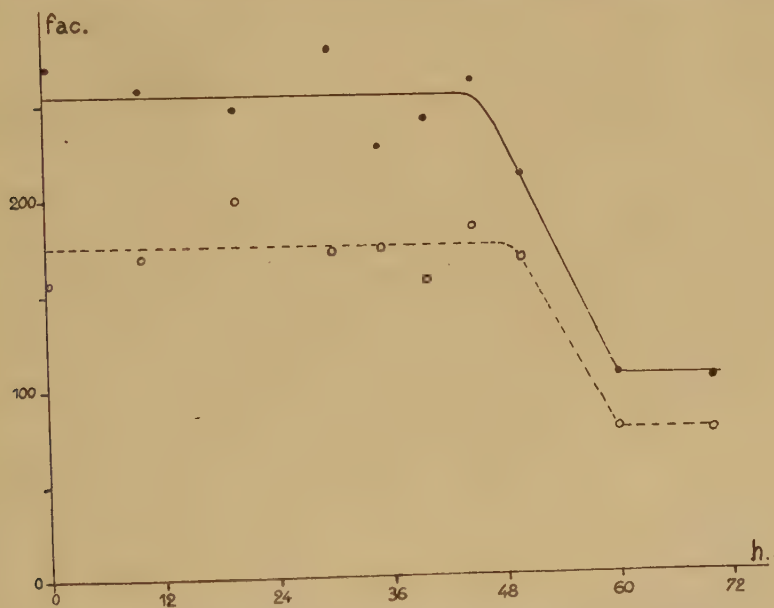


Fig. 10. — Nombre de facettes en fonction de l'âge des larves au moment du transfert sur l'extrait. Technique aseptique.

milieu non stérile. La seconde portion des courbes est bien semblable dans les deux cas, montrant que, en l'absence d'organismes vivants (levure vivante ou bactéries), il existe également une période de sensibilité à l'extrait. Cette période doit avoir les mêmes limites que dans le cas de cultures septiques. Sa fin se place à la 60<sup>e</sup> heure. Son début est plus difficile à

préciser, car la variabilité <sup>(1)</sup> entre les différents points de la courbe est grande. Il semble se situer avant la 45<sup>e</sup> heure, donc probablement vers 40 heures, comme dans les expériences précédentes.

Mais c'est la première portion de la courbe qui diffère ici. En effet, il ne se produit pas d'insensibilisation des larves par l'extrait ingéré durant les 40 premières heures. La courbe est horizontale depuis l'éclosion jusqu'au début de la période de sensibilité. Le fait pour les larves d'avoir absorbé de l'extrait avant ce stade critique ne les empêche pas d'utiliser l'extrait quand elles sont devenues sensibles.

Ce résultat est important, car il semble montrer que le pouvoir insensibilisant de l'extrait ne peut se manifester que sous certaines conditions et, en particulier, seulement en présence de levure vivante. Cela expliquerait alors plusieurs des données fournies au chapitre II, où l'on a vu que l'insensibilisation ne se retrouvait que lorsque les larves elles-mêmes avaient ingéré l'extrait. La formation de la fraction insensibilisante serait le résultat de processus complexes où interviendraient l'extrait, les larves et la prolifération de la levure.

Il peut y avoir aussi une autre explication à ce manque d'insensibilisation en milieu aseptique. On a vu que, en présence de levure, le pouvoir insensibilisant de l'extrait est fonction de la concentration de celui-ci dans le milieu. On pourrait donc penser que, dans les conditions d'asepsie, la concentration en extrait a été insuffisante pour provoquer l'action de la fraction insensibilisante, celle-ci ne se manifestant que pour un minimum de concentration, comme l'a montré la figure 9.

Il y aurait donc intérêt à faire des élevages sur un milieu plus concentré en extrait. Malheureusement, l'extrait contient une fraction toxique qui empêche parfois le développement des larves. Dans le tableau 9, deux mouches seulement ont achevé leur développement, sur 60 œufs repiqués sur le milieu. Et si l'on examine les autres chiffres, on voit que, pour un milieu à 10 o/o d'extrait, le nombre des mouches issues de larves repiquées aux premiers stades, est faible. Si donc l'on veut pouvoir monter dans la gamme des concentrations, il faut auparavant débarrasser l'extrait de ce qui peut le rendre toxique, sans, pour cela, nuire à son activité.

*Purification par dialyse.* — Le premier moyen de séparation utilisé a été la dialyse sur cellophane d'une solution aqueuse d'extrait. Un essai préliminaire ayant montré la nécessité d'un certain nombre de précautions (asepsie, température), destinées à éviter une altération de l'extrait, un essai plus complet a été réalisé ainsi :

Cent centimètres cubes d'une solution aqueuse d'extrait à 10 o/o sont, après stérilisation, dialysés au travers de cellophane, contre 130 centimètres cubes d'eau distillée, à la température de + 1° à + 2°. La solution est laissée ainsi pendant 44 heures, au cours desquelles l'eau distillée est changée 6 fois. Au bout de ce temps, comme aucun produit coloré ne dialyse plus, l'opération

<sup>(1)</sup> Cette variabilité est due au manque de précision dans la détermination de l'âge exact des larves issues des œufs recueillis stérilement. Voir page 43.

est arrêtée. On évapore alors les deux fractions, et on obtient en définitive les poids suivants d'extrait :

4 gr. 491 pour la fraction non dialysable,  
5 gr. 067 pour la fraction dialysable,

pour 10 grammes d'extrait initial, les 442 milligrammes de différence ayant été perdus au cours des différentes opérations. Il y a lieu de penser que cette perte s'est répartie à peu près proportionnellement dans les deux fractions. Par conséquent, on peut admettre que les 10 grammes d'extrait brut se sont partagés en 4 gr. 7 non dialysables et 5 gr. 3 dialysables.

Les deux fractions sont alors données en nourriture à des larves de 40 heures et à des larves de 0 heure, séparément d'une part, aux concentrations de 4,7 pour la première et de 5,3 pour la seconde, et remêlées d'autre part, en employant les mêmes concentrations, ce qui donne un mélange à 10 o/o d'extrait.

TABLEAU 10

| Milieu III contenant                                             | Ages | o/o éclos. | $\sigma \sigma$ |          |
|------------------------------------------------------------------|------|------------|-----------------|----------|
|                                                                  |      |            | <i>n</i>        | <i>m</i> |
| 4,7 o/o fraction non dialysable                                  | 0    | 30 o/o     | 56              | 163,2    |
|                                                                  | 40   | 84 o/o     | 46              | 156,9    |
| 5,3 o/o fraction dialysable                                      | 0    | 25 o/o     | 49              | 236,0    |
|                                                                  | 40   | 77 o/o     | 49              | 235,4    |
| 4,7 o/o fraction non dialysable<br>+ 5,3 o/o fraction dialysable | 0    | 14 o/o     | 26              | 307,0    |
|                                                                  | 40   | 68 o/o     | 36              | 300,7    |
| 1 o/o extrait brut                                               | 0    | 60 o/o     | 67              | 148,1    |
|                                                                  | 40   | 79 o/o     | 90              | 120,0    |
| 2,5 o/o extrait brut                                             | 0    | 66 o/o     | 124             | 158,2    |
|                                                                  | 40   | 61 o/o     | 76              | 142,3    |
| 5 o/o extrait brut                                               | 0    | 50 o/o     | 100             | 222,6    |
|                                                                  | 40   | 83 o/o     | 69              | 208,8    |
| 7,5 o/o extrait brut                                             | 0    | 30 o/o     | 59              | 252,7    |
|                                                                  | 40   | 69 o/o     | 90              | 219,1    |
| 10 o/o extrait brut                                              | 0    | 16 o/o     | 25              | 274,4    |
|                                                                  | 40   | 60 o/o     | 75              | 281,9    |

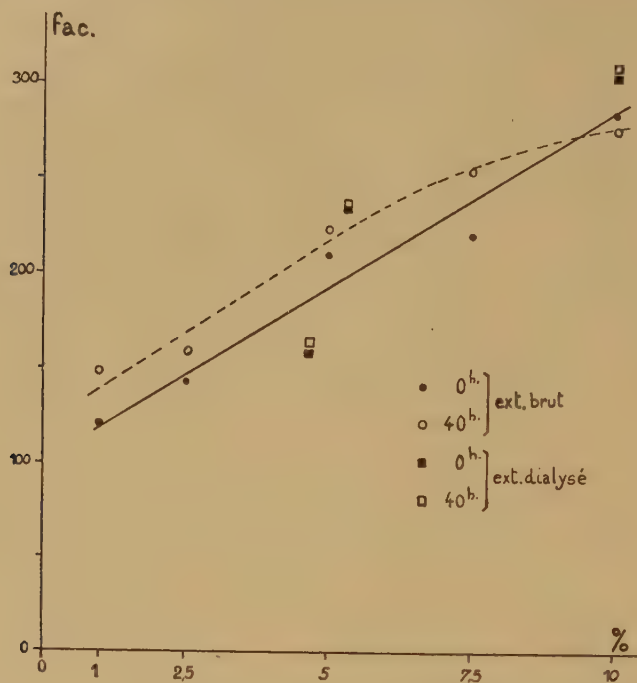


Fig. 11. — Nombre de facettes en fonction de la concentration en extrait pour l'extrait brut et l'extrait dialysé.

Parallèlement, une série de diverses concentrations en extrait brut est effectuée, depuis 1 o/o jusqu'à 10 o/o, également pour des larves de 0 heure et de 40 heures. Les résultats de ces deux séries sont donnés dans le tableau 10 et la figure 11. Seuls les nombres de facettes des mouches mâles sont donnés, mais la proportion d'éclosions comprend l'ensemble des mouches mâles et femelles. On voit que la dialyse n'a provoqué aucune séparation des différentes parties de l'extrait. L'action sur le nombre de facettes ainsi que la toxicité ne sont nullement changées. Quand on considère les chiffres des deux fractions, en mélange ou séparément on trouve que pour la taille de l'œil comme pour la toxicité, ils se placent au voisinage des chiffres donnés par les différentes concentrations en extrait brut, si l'on tient compte de leur propre valeur en concentration.

Ceci montre que, à supposer qu'il existe dans l'extrait brut, à côté de la partie active sur la taille de l'œil, une partie inactive mais toxique, la dialyse sur cellophane ne peut la séparer. On pourrait penser, au contraire, que c'est la partie active de l'extrait qui est elle-même toxique. Pour faire la discrimination entre ces deux possibilités, il faudrait dialyser sur d'autres membranes et voir si toxicité et activité se suivent toujours. Mais un autre moyen de séparation a permis de montrer qu'il existait bien deux parties différentes, et que la partie toxique pouvait être éliminée très rapidement ;

la méthode par dialyse a dès lors été abandonnée. J'en ai cependant signalé les résultats, car elle montre que ces deux portions sont capables de passer à travers la même membrane.

*Purification par adsorption.* — Ce moyen de purification va se montrer beaucoup plus rapide et surtout donnera des résultats intéressants comme rendement et comme interprétation.

Un premier essai a été effectué en utilisant comme adsorbants, dans un premier lot le noir animal, dans un second lot une gelée d'« *alumine C $\gamma$*  » préparée suivant la technique de WILLSTATER et KRAUT (1923 et 1924). Le premier lot (lot A) comprend 20 centimètres cubes de solution aqueuse d'extrait à 10 o/o auxquels on ajoute 0 gr. 5 de noir animal en deux fois. Le second lot (lot B) comprend également 20 centimètres cubes d'extrait à 10 o/o auxquels on ajoute 1 centimètre cube d'alumine en deux fois. A chaque addition, les mélanges sont agités 10 minutes et centrifugés 10 minutes à 3.500 tours. On obtient alors des solutions légèrement plus claires et moins visqueuses. Ces solutions servent à la nourriture de larves de 40 heures, et les résultats sont comparés avec ceux donnés par un troisième lot (lot C) constitué par de l'extrait brut à 10 o/o. Les chiffres obtenus sont les suivants :

Lot A. Mâles : 192,8 facettes, femelles : 131,0 ; o/o d'éclosions : 68,8.

Lot B. Mâles : 188,6 facettes, femelles : 123,7 ; o/o d'éclosions : 75,0.

Lot C. Mâles : 191,0 facettes, femelles : 136,6 ; o/o d'éclosions : 47,4.

Par conséquent, l'activité n'est en rien altérée par le traitement, les nombres de facettes étant équivalents dans les trois lots. Mais la toxicité est de beaucoup diminuée par l'adsorption, puisque un plus grand nombre de mouches achèvent leur développement sur les extraits purifiés. Il est donc clair que les adsorbants ont entraîné une partie de l'extrait brut, cette partie n'ayant pas d'action sur la taille de l'œil, mais étant nocive au développement des larves. Il est facile de constater d'ailleurs, dans le lot B, que l'alumine s'est chargée d'une fraction de l'extrait car elle est légèrement teintée. D'autre part, les solutions adsorbées sont beaucoup plus limpides et moins visqueuses. Il reste cependant que la partie colorée de l'extrait brut est la plus active, car la décoloration est seulement légère.

Comme il était intéressant de savoir si l'on pouvait encore diminuer la toxicité de l'extrait, j'ai refait un second essai en poussant l'adsorption plus loin. Cette fois, à 20 centimètres cubes de solution d'extrait brut, sont ajoutés :

Dans le lot A 1 : 2 fois 1 gramme de noir animal ;

Dans le lot A 2 : 4 fois 1 gramme de noir animal ;

Dans le lot B 1 : 2 fois 1 centimètre cube d'alumine ;

Dans le lot B 2 : 4 fois 1 centimètre cube d'alumine.

Les résultats sont alors :

Lot A 1 : mâles : 221,2 facettes ; o/o d'éclosions : 87,5 ;

Lot A 2 : mâles : 211,2 facettes ; o/o d'éclosions : 82,5 ;

Lot B 1 : mâles : 220,0 facettes ; o/o d'éclosions : 88,0 ;

Lot B 2 : mâles : 202,2 facettes ; o/o d'éclosions : 92,5.

On a donc encore diminué la toxicité en utilisant des doses plus fortes

d'adsorbant, mais après 2 passages, l'optimum est pratiquement atteint : on peut admettre que la presque totalité de la partie toxique est éliminée, car une mortalité de 10 à 15 o/o est normale, et c'est le taux que l'on trouve chez les mouches élevées sur le milieu standard.

Dans cet essai, j'ai cherché à voir quel était le rapport existant entre la fraction active (non adsorbée) et la fraction toxique (adsorbée) en évaluant le poids sec de la solution brute et de la solution après adsorption (pour le lot B 2). J'ai trouvé alors que, pour 10 grammes d'extrait actif purifié restant, il a été éliminé 7 gr. 9 d'extrait toxique adsorbé. L'adsorption entraîne donc environ 44 o/o de l'extrait qui sont inutiles pour l'action sur le nombre de facettes et nuisibles au développement larvaire (<sup>1</sup>).

Comme il est beaucoup plus facile de chasser l'alumine que le noir animal par centrifugation des solutions traitées, et comme c'est elle qui a donné les meilleurs résultats, je l'emploierai dorénavant pour la purification des milieux. Ainsi qu'on va le voir, cette méthode va permettre d'utiliser des concentrations en extrait beaucoup plus fortes que précédemment et d'obtenir des accroissements de la taille de l'œil jusqu'ici jamais atteints. Elle va également expliquer en partie cette insensibilisation que j'ai étudiée longuement au chapitre II.

*Influence de la concentration en milieux septique et aseptique.* — CHEVAIS et STEINBERG (1938) ont déjà étudié l'augmentation du nombre de facettes en fonction de la concentration des milieux en extrait. Ils opéraient alors en conditions septiques et avec un extrait brut non purifié. La concentration maxima leur donnant des éclosions, c'est-à-dire pour laquelle les larves achevaient leur développement, ne fut que 15 o/o. Même à cette concentration, l'évolution était retardée et peu de mouches arrivaient à éclore. Quant à la concentration immédiatement supérieure, 16,7 o/o, elle ne permit pas aux larves de survivre. Il fut donc impossible d'observer ce qui aurait pu advenir si on avait atteint des nombres de facettes voisins de celui du type sauvage.

Grâce à l'extrait adsorbé, où la toxicité a été rendue presque nulle pour les concentrations faibles, j'ai pu aller bien au delà de 16,7 o/o, comme je vais le montrer dès maintenant.

Dans cette expérience, j'ai voulu voir d'une part comment se comporteraient les yeux des larves fortement traitées, et d'autre part quels renseignements sur l'effet d'insensibilisation on pourrait tirer de la comparaison des courbes de concentrations en milieux septique ou aseptique, pour des larves mises à 0 heure ou à 40 heures sur l'extrait. C'est pourquoi quatre séries différentes sont réalisées simultanément :

- 1<sup>re</sup> série : larves de 0 heure en milieu septique.
- 2<sup>e</sup> série : larves de 40 heures en milieu septique.
- 3<sup>e</sup> série : larves de 0 heure en milieu aseptique.
- 4<sup>e</sup> série : larves de 40 heures en milieu aseptique.

(<sup>1</sup>) L'action de cette fraction toxique sur l'organisme larvaire serait intéressante à préciser. Comme son étude n'entre pas dans le cadre de cet exposé, je n'en parlerai pas ici, mais au cours d'un mémoire ultérieur.

Pour les quatre séries, le milieu utilisé est le milieu III qui est stérilisé après adjonction de l'extrait. Pour les séries 1 et 2 les larves sont recueillies suivant la méthode ordinaire, et une même quantité de suspension de levure vivante est ajoutée à tous les tubes. Pour les séries 3 et 4, c'est la méthode stérile qui est employée. A chacune des séries correspondent 13 concentrations en extrait purifié par adsorption, allant de 1 o/o à 35 o/o.

Enfin, pour compléter l'expérience, il est adjoint quatre autres séries pour lesquelles on utilise de l'extrait brut non adsorbé.

5<sup>e</sup> série : larves de 0 heure en milieu septique.

6<sup>e</sup> série : larves de 40 heures en milieu septique.

7<sup>e</sup> série : larves de 0 heure en milieu aseptique.

8<sup>e</sup> série : larves de 40 heures en milieu aseptique.

Le même protocole est suivi, avec cette restriction qu'ici on ne réalise que quatre concentrations (10 o/o, 20 o/o, 30 o/o et 35 o/o) en extrait brut.

Les résultats sont donnés dans les tableaux 11 à 14 et dans les figures 12 pour les mâles et 13 pour les femelles.

Les faits suivants peuvent être retenus :

1) Dans tous les cas, il existe une différence entre les séries homologues, suivant qu'il y a ou non asepsie, c'est-à-dire absence ou présence d'organismes vivants sur les milieux. Cette différence est comprise entre 50 et 100 facettes en valeur absolue, et elle reste à peu près constante. Elle est difficilement interprétable en raison précisément de sa faible valeur. La meilleure explication consiste à admettre que les larves n'avaient pas exactement le même âge dans les deux sortes d'expériences. En effet, dans les première et deuxième séries, les larves avaient été recueillies à leur éclosion et leur âge était connu à une heure près ; tandis que, dans les troisième et quatrième séries, ce sont des œufs qui ont été repiqués sur les milieux : or, comme je l'ai indiqué au chapitre « Techniques », cette dernière méthode est moins précise, car les œufs peuvent être pondus à des stades variés. Il est donc possible que la période de 22 heures, prise comme durée de vie embryonnaire, se soit trouvée, dans ces expériences, trop courte ou trop longue. Les larves auraient donc été transférées sur le milieu contenant de l'extrait avant ou après le stade de 40 heures, ce qui suffirait à expliquer la petite différence qui existe entre les deux groupes de séries.

2) La comparaison des chiffres donnés par les larves de 40 heures et par celles de 0 heure fait ressortir un fait nouveau. On a vu que l'insensibilisation n'apparaissait pas en milieu stérile. Ici aussi cette observation se retrouve : les chiffres sont à peu près identiques pour les deux catégories de larves élevées sur extrait purifié (séries 3 et 4), et les courbes coïncident, ou presque, car les légères différences entre les deux séries de chiffres sont du même ordre, en valeur absolue, que celles relevées à l'intérieur d'une même série. Seule, la courbe des femelles présente, aux concentrations élevées, une discrimination entre la série 3 et la série 4, la série 3 fournissant alors des chiffres plus faibles.

Mais le fait nouveau et important est que, en milieu septique (séries 1 et 2) on ne retrouve pas, d'une façon constante, le phénomène d'insensibilisation. Aux faibles concentrations les chiffres sont voisins (cas des femelles). Même, ceux de la série 1 (larves de 0 heure) sont légèrement plus forts que

TABLEAU 11

| Séries 1 et 5      |         |                 |    |       |      |    |       |      |
|--------------------|---------|-----------------|----|-------|------|----|-------|------|
|                    | Conc.   | o/o<br>d'éclos. | ♂♂ |       |      | ♀♀ |       |      |
|                    |         |                 | n  | m     | m/T  | n  | m     | m/T  |
| Extrait<br>purifié | 1,0 o/o | 59 o/o          | 37 | 162,3 | 1,60 | 36 | 115,7 | 1,39 |
|                    | 2,5     | 56              | 24 | 180,4 | 1,77 | 35 | 110,0 | 1,32 |
|                    | 5,0     | 56              | 36 | 231,9 | 2,28 | 28 | 143,2 | 1,71 |
|                    | 7,5     | 34              | 19 | 262,1 | 2,58 | 22 | 145,1 | 1,74 |
|                    | 10,0    | 75              | 49 | 275,8 | 2,71 | 73 | 165,4 | 1,98 |
|                    | 12,5    | 63              | 31 | 373,1 | 3,67 | 17 | 180,0 | 2,16 |
|                    | 15,0    | 53              | 40 | 426,6 | 4,19 | 20 | 208,3 | 2,49 |
|                    | 17,5    | 48              | 41 | 430,2 | 4,23 | 35 | 201,1 | 2,41 |
|                    | 20,0    | 46              | 50 | 466,2 | 4,58 | 52 | 239,3 | 2,87 |
|                    | 22,5    | 30              | 24 | 508,2 | 5,00 | 34 | 234,7 | 2,81 |
|                    | 25,0    | 22              | 18 | 486,1 | 4,78 | 19 | 241,3 | 2,89 |
|                    | 30,0    | 22              | 10 | 583,1 | 5,73 | 12 | 282,7 | 3,39 |
|                    | 35,0    | 11              | 7  | 609,3 | 5,99 | 4  | 300,3 | 3,60 |
| Extrait<br>brut    | 10,0    | 76              | 13 | 163,3 | 1,61 | 19 | 114,5 | 1,37 |
|                    | 20,0    | 26              | 6  | 260,5 | 2,56 | 7  | 137,6 | 1,65 |
|                    | 30,0    | 0               | —  | —     | —    | —  | —     | —    |
|                    | 35,0    | 0               | —  | —     | —    | —  | —     | —    |

TABLEAU 12

| Séries 2 et 6      |         |                 |    |       |      |    |       |      |
|--------------------|---------|-----------------|----|-------|------|----|-------|------|
|                    | Conc.   | o/o<br>d'éclos. | ♂♂ |       |      | ♀♀ |       |      |
|                    |         |                 | n  | m     | m/T  | n  | m     | m/T  |
| Extrait<br>purifié | 1,0 o/o | 76 o/o          | 39 | 131,0 | 1,30 | 25 | 101,6 | 1,22 |
|                    | 2,5     | 73              | 33 | 154,2 | 1,52 | 32 | 111,7 | 1,34 |
|                    | 5,0     | 86              | 35 | 205,1 | 2,03 | 47 | 137,5 | 1,65 |
|                    | 7,5     | 81              | 39 | 236,8 | 2,33 | 40 | 160,3 | 1,92 |
|                    | 10,0    | 69              | 38 | 295,9 | 2,91 | 52 | 177,2 | 2,12 |
|                    | 12,5    | 74              | 36 | 347,0 | 3,41 | 35 | 205,9 | 2,47 |
|                    | 15,0    | 76              | 38 | 394,0 | 3,87 | 35 | 209,2 | 2,50 |
|                    | 17,5    | 78              | 32 | 439,7 | 4,33 | 45 | 233,1 | 2,79 |
|                    | 20,0    | 53              | 27 | 485,5 | 4,77 | 47 | 263,4 | 3,15 |
|                    | 22,5    | 26              | 9  | 525,7 | 5,14 | 16 | 293,7 | 3,52 |
|                    | 25,0    | 25              | 18 | 553,6 | 5,44 | 6  | 352,3 | 4,22 |
|                    | 30,0    | 33              | 14 | 636,0 | 6,26 | 9  | 349,0 | 4,18 |
|                    | 35,0    | 26              | 8  | 647,3 | 6,36 | 12 | 382,5 | 4,58 |
| Extrait<br>brut    | 10,0    | 69              | 16 | 291,9 | 2,87 | 13 | 200,0 | 2,40 |
|                    | 20,0    | 73              | 16 | 501,2 | 4,92 | 16 | 279,6 | 3,35 |
|                    | 30,0    | 5               | 8  | 647,0 | 6,36 | 10 | 343,0 | 4,11 |
|                    | 35,0    | 0               | —  | —     | —    | —  | —     | —    |

TABLEAU 13

| Séries 3 et 7      |         |                 |          |          |            |          |          |            |
|--------------------|---------|-----------------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|
|                    | Conc.   | o/o<br>d'éclos. | ♂♂       |          |            | ♀♀       |          |            |
|                    |         |                 | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| Extrait<br>purifié | 1,0 o/o | 47 o/o          | 32       | 107,3    | 1,06       | 51       | 77,8     | 0,93       |
|                    | 2,5     | 53              | 54       | 111,7    | 1,10       | 47       | 86,6     | 1,04       |
|                    | 5,0     | 52              | 44       | 138,3    | 1,37       | 50       | 96,3     | 1,15       |
|                    | 7,5     | 79              | 71       | 176,2    | 1,74       | 50       | 103,8    | 1,24       |
|                    | 10,0    | 41              | 51       | 219,1    | 2,16       | 62       | 123,7    | 1,48       |
|                    | 12,5    | 45              | 49       | 252,7    | 2,48       | 54       | 148,7    | 1,78       |
|                    | 15,0    | 29              | 31       | 286,2    | 2,84       | 34       | 164,7    | 1,97       |
|                    | 17,5    | 25              | 25       | 338,2    | 3,33       | 31       | 192,6    | 2,31       |
|                    | 20,0    | 24              | 31       | 377,9    | 3,72       | 33       | 211,3    | 2,53       |
|                    | 22,5    | 16              | 17       | 430,8    | 4,23       | 21       | 205,8    | 2,46       |
|                    | 25,0    | 11              | 12       | 445,9    | 4,38       | 15       | 246,3    | 2,95       |
|                    | 30,0    | 16              | 7        | 536,2    | 5,26       | 6        | 252,8    | 3,03       |
|                    | 35,0    | 4               | 5        | 595,2    | 5,85       | 4        | 289,5    | 3,47       |
| Extrait<br>brut    | 10,0    | 47              | 31       | 243,3    | 2,39       | 36       | 150,5    | 1,80       |
|                    | 20,0    | 10              | 7        | 386,7    | 3,81       | 9        | 230,1    | 2,75       |
|                    | 30,0    | 0               | —        | —        | —          | —        | —        | —          |
|                    | 35,0    | 0               | —        | —        | —          | —        | —        | —          |

TABLEAU 14

| Séries 4 et 8      |         |                 |          |          |            |          |          |            |
|--------------------|---------|-----------------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|
|                    | Conc.   | o/o<br>d'éclos. | ♂♂       |          |            | ♀♀       |          |            |
|                    |         |                 | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| Extrait<br>purifié | 1,0 o/o | 88 o/o          | 17       | 100,2    | 1,00       | 26       | 70,4     | 0,84       |
|                    | 2,5     | 98              | 27       | 116,4    | 1,16       | 28       | 83,7     | 1,00       |
|                    | 5,0     | 88              | 35       | 153,3    | 1,51       | 20       | 96,3     | 1,15       |
|                    | 7,5     | 93              | 25       | 171,1    | 1,69       | 44       | 108,6    | 1,30       |
|                    | 10,0    | 58              | 26       | 238,2    | 2,35       | 36       | 138,4    | 1,66       |
|                    | 12,5    | 46              | 12       | 258,6    | 2,54       | 18       | 148,1    | 1,77       |
|                    | 15,0    | 49              | 21       | 322,9    | 3,18       | 18       | 169,3    | 2,03       |
|                    | 17,5    | 56              | 24       | 342,0    | 3,36       | 19       | 181,1    | 2,17       |
|                    | 20,0    | 47              | 25       | 401,2    | 3,96       | 36       | 212,9    | 2,55       |
|                    | 22,5    | 39              | 10       | 488,7    | 4,80       | 18       | 233,3    | 2,79       |
|                    | 25,0    | 34              | 13       | 490,3    | 4,82       | 14       | 254,6    | 3,05       |
|                    | 30,0    | 33              | 7        | 581,3    | 5,71       | 10       | 307,9    | 3,69       |
|                    | 35,0    | 40              | 12       | 601,3    | 5,91       | 8        | 335,6    | 4,02       |
| Extrait<br>brut    | 10,0    | 69              | 15       | 230,7    | 2,28       | 14       | 131,1    | 1,57       |
|                    | 20,0    | 43              | 6        | 430,0    | 4,23       | 7        | 187,7    | 2,25       |
|                    | 30,0    | 9               | 3        | 626,7    | 6,16       | 4        | 320,3    | 3,84       |
|                    | 35,0    | 0               | —        | —        | —          | —        | —        | —          |

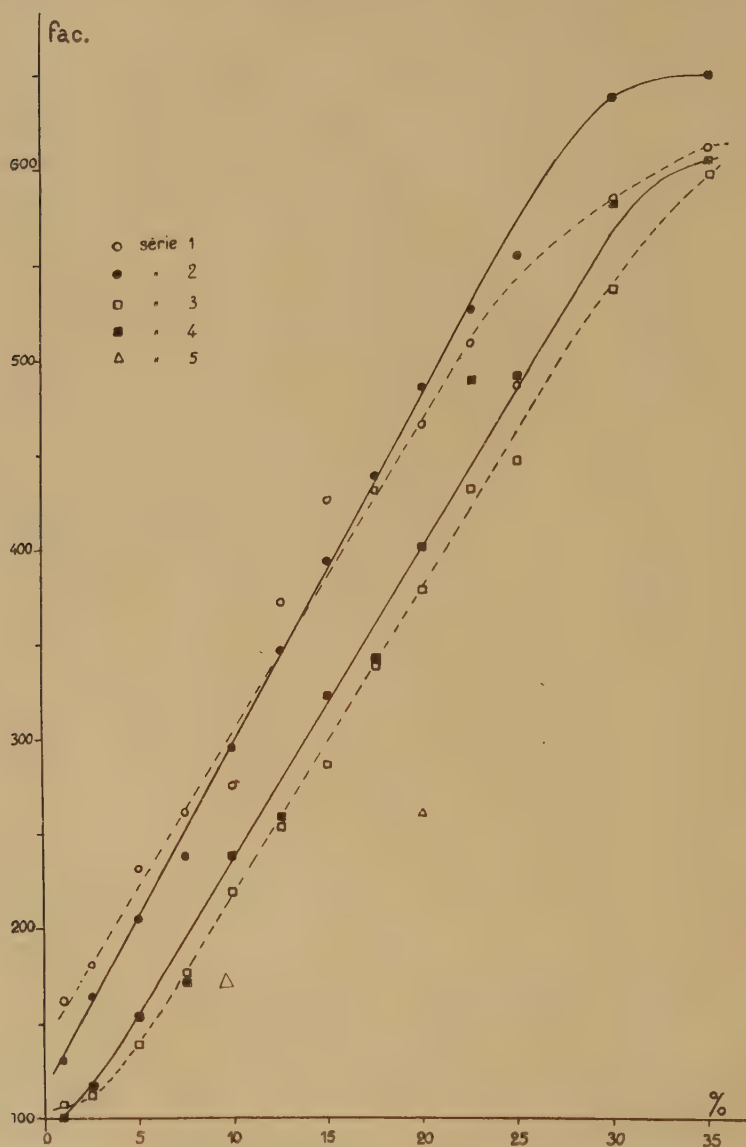


Fig. 12. — Nombre de facettes en fonction de la concentration en extrait purifié par adsorption. Cas des mâles.

ceux de la série 2 (larves de 40 heures). Quand la concentration s'élève, l'insensibilisation apparaît chez les femelles, mais tout en restant assez faible : à la concentration de 35 o/o, les larves de 0 heure ont 300 facettes contre 382 pour les larves de 40 heures. Quant aux mâles, la différence,

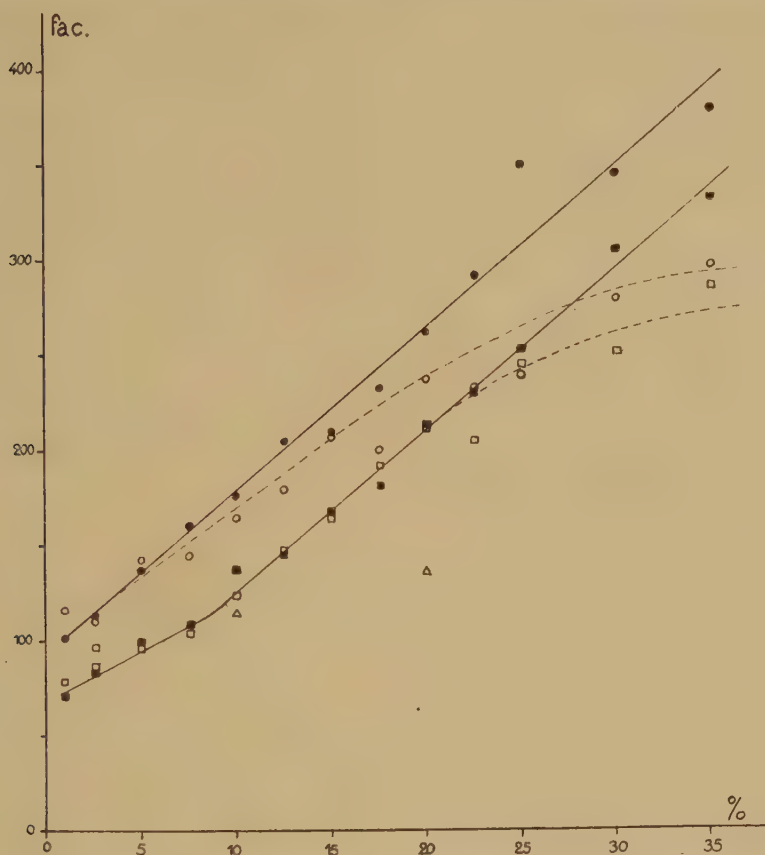


Fig. 13. — Même légende que pour la figure 12. Cas des femelles.

établie d'abord au profit des larves de 0 heure, devient nulle puis change de sens : aux concentrations élevées, ce sont les larves de 40 heures qui donnent des nombres de facettes supérieurs, mais l'excès n'atteint que 38 facettes à la concentration de 35 o/o. On voit donc qu'il devient difficile ici de parler d'insensibilisation ; si cela est encore possible pour les femelles, il n'en est pas de même pour les mâles, car le chiffre de 38 facettes comparé aux valeurs maximum de 600 à 650 facettes, ne représente qu'une faible proportion ; de plus, étant donné le petit nombre des larves arrivant à leur complet développement à ces fortes concentrations, la différence n'est pas statistiquement significative.

On peut donc penser que l'on a introduit ici un nouveau facteur qui a supprimé la possibilité pour les larves de s'insensibiliser au contact de l'extrait.

3) Ce nouveau facteur apparaît immédiatement quand on compare les chiffres donnés par les séries en milieu non purifié (séries 5, 6, 7 et 8) aux

chiffres des séries précédentes. Je n'ai pas établi de courbes spéciales pour ces larves élevées sur le milieu brut, en raison du petit nombre de points. Je me suis borné à reporter les points de la série 5 sur les courbes des séries 1 à 4. Ceux des séries, 6, 7 et 8 se placeraient en effet au voisinage des chiffres correspondants, ce qui montre, une fois encore, que l'adsorption ne diminue en rien l'activité de l'extrait. Mais les chiffres de la série 5 (larves de 0 heure sur extrait brut) indiquent pourquoi l'insensibilisation ne s'est pas produite en milieu septique avec l'extrait purifié. Ces chiffres, en effet, sont beaucoup plus bas, d'une part que ceux de la série 6 (larves de 40 heures, toutes choses égales d'ailleurs), d'autre part que ceux de la série 1 (larves de 0 heure en milieu septique sur extrait purifié). Il semble donc que le fait d'éliminer de l'extrait la portion la plus toxique lui enlève également son pouvoir insensibilisant sur les larves de 0 heure. En effet, des larves élevées, avant la période de sensibilité, sur l'extrait purifié, ne sont pas insensibilisées, mais le sont sur l'extrait brut. Il n'existe que deux points où cette constatation est possible, mais cela suffit, je pense, pour permettre de formuler cette explication, car elle concorde avec tous les autres faits observés jusqu'ici.

4) Si les larves de 0 heure sur extrait brut n'ont donné que deux points, c'est parce que la toxicité, signalée par CHEVAIS et STEINBERG a encore agi ici pour arrêter le développement des larves mises sur de fortes concentrations. Avec l'extrait purifié, on peut monter jusqu'à 35 o/o, en continuant à avoir des éclosions : certes, le nombre des larves qui vont jusqu'à la pupaison est faible, et le pourcentage d'éclosions est nettement inférieur à celui des concentrations plus faibles. Mais ce pourcentage est encore moindre chez les larves élevées sur l'extrait brut. A 35 o/o et 30 o/o, aucune larve de 0 heure n'a pu se puper, et il en est de même pour les larves de 40 heures mises sur l'extrait brut à 35 o/o. CHEVAIS et STEINBERG n'avaient pu dépasser 15 o/o, mais ils utilisaient un milieu constitué uniquement par de l'agar et du glucose, sans levure sèche. Or, sur un tel milieu, en présence d'extrait, la levure se développe mal, et c'est sans doute ce qui empêchait le développement des larves. Dans l'expérience actuelle, le milieu contient de la levure sèche et de l'autolysat de levure en quantité suffisante pour assurer la vie des larves. La seule cause de mortalité provient de l'extrait et celui-ci n'arrête complètement le développement que lorsqu'il est en concentration supérieure à 30 o/o pour l'extrait brut, et à 35 o/o pour l'extrait purifié, ce dernier donnant, en outre, un pourcentage d'éclosions bien supérieur.

5) CHEVAIS et STEINBERG avaient atteint des nombres de facettes égaux à 463,7 pour les yeux des mâles. La courbe qu'ils donnaient (fig. 14) ne présentait aucun signe d'inflexion laissant supposer un palier dans l'action de l'extrait. Ici au contraire, les chiffres des mâles atteignent des valeurs analogues à celles du *type sauvage*. Et on constate alors que l'effet se ralentit : les courbes s'infléchissent et arrivent à être horizontales. L'action de l'extrait n'est donc pas indéfinie : lorsqu'on arrive à égaler la taille de l'œil *sauvage*, on ne peut aller plus loin ; même s'il était encore possible d'augmenter la concentration en extrait, il est à supposer que l'on n'obtiendrait que des accroissements de la taille de l'œil égaux aux accroissements maximum donnés ici. Ce fait est important, car il montre que l'œil *Bar* mâle, s'il a la

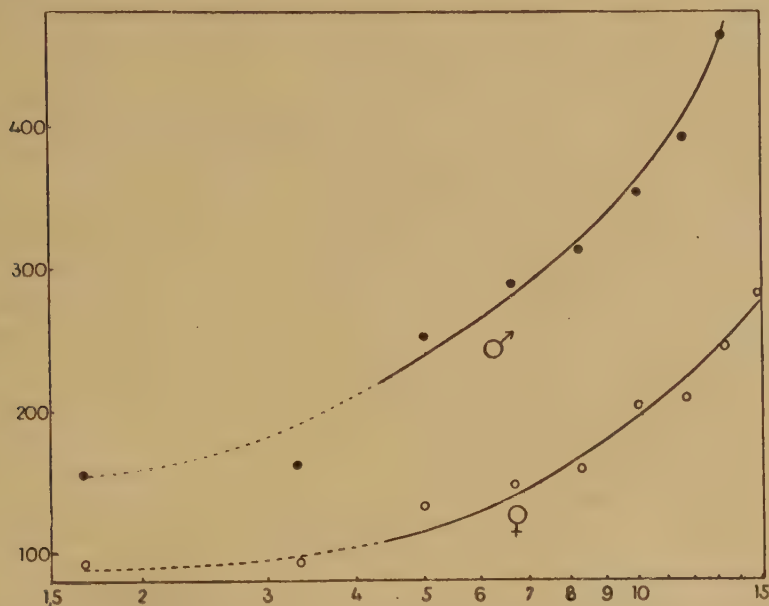


Fig. 14. — Nombre de facettes en fonction de la concentration en extrait brut. D'après CHEVAIS et STEINBERG (1938).

possibilité d'être transformé, quant à la taille, en *type sauvage*, n'est pas capable de donner un œil ayant un nombre de facettes supérieur à celui-ci.

Pour les femelles, la question est différente. Dans toutes les expériences que j'ai déjà rapportées, elles ont toujours été beaucoup moins affectées par l'extrait. Cependant, les yeux des mouches *Bar* femelles ont moins de facettes que les yeux *Bar* mâles, et, au contraire, les femelles *type sauvage*, ont plus de facettes que les mâles *type sauvage*. On pourrait donc penser que des concentrations égales d'extrait dussent produire des effets plus intenses chez les femelles *Bar* que chez les mâles et que cette différence dans les résultats se traduisît, sur les courbes, par des pentes plus fortes chez les femelles que chez les mâles. Or, on constate qu'il en est tout différemment. L'effet sur la taille des yeux femelles est plus faible que sur celle des yeux mâles : les concentrations donnant chez les mâles des chiffres égaux à ceux du *type sauvage* ne permettent aux femelles que d'atteindre des nombres de facettes compris entre 290 et 390. D'autre part, les courbes des larves mises à 40 heures sur l'extrait ne présentent pas d'inflexion : elles gardent la même pente jusqu'aux plus hautes concentrations. Ceci laisse supposer qu'il faut, pour obtenir une transformation totale de *Bar* femelle en *type sauvage* femelle, une plus grande quantité d'extrait que pour aller de *Bar* mâle en *type sauvage* mâle. Quant aux courbes traduisant les effets sur les larves de 0 heure, elles se stabilisent aux environs de 300 facettes pour une concentration de 35 o/o. On a vu que, dans ce cas, intervient sans doute le phénomène d'insensibilisation.

Simon Chevais.

Il faut remarquer enfin que les nombres de facettes auxquels on arrive chez les femelles traitées par l'extrait à 35 o/o sont voisins de ceux qui caractérisent les femelles hétérozygotes *B/+*.

*Discussion et conclusions.* — L'emploi simultané d'un milieu aseptique et d'un extrait purifié a donc permis de pousser beaucoup plus loin l'étude des processus qui tendent à supprimer l'effet de la mutation *Bar* sur le déterminisme de la taille de l'œil. Nous savions que l'extrait de *Calliphora* était capable d'augmenter considérablement la taille de cet œil quand il était administré sous certaines conditions, et que, si l'on venait à modifier les procédés d'ingestion, on pouvait arriver à un résultat opposé, c'est-à-dire à une inhibition de son action. Mais nous ne connaissions pas encore jusqu'à quel point pouvait aller cette transformation de l'œil *Bar*, ni comment s'expliquait cette bipotentialité de l'extrait.

Les limites de l'accroissement de taille viennent d'être fixées. Elles ramènent la capacité de développement de l'œil *Bar* jusqu'à celle de l'œil *sauvage*. L'œil *Bar* se présente alors comme un organe dont certains facteurs, qui restent encore à déterminer, ont fait varier le comportement normal pour lui donner un devenir différent. Les phénomènes qui conduisent l'œil à former 700 à 750 facettes ont été modifiés dans l'organisme par l'apparition de la mutation *Bar*. Si rien n'intervient au cours de la manifestation de ce devenir nouveau, l'œil *Bar* aura une certaine taille, qui caractérise justement cette mutation. Mais si, grâce à l'extrait de *Calliphora*, on change à leur tour les processus *Bar*, l'œil a tendance à retourner vers le *type sauvage*, quant à son aspect extérieur. Il peut même arriver que, en agissant au bon moment et d'une manière suffisamment intense, rien ne distingue un œil *Bar* transformé et un œil *sauvage*, si ce n'est leur constitution génétique. Ce sont justement les conditions à réaliser pour obtenir une bonne utilisation de l'extrait que je viens de préciser.

Elles sont de plusieurs ordres, mais peuvent se résumer ainsi : agir, dans certaines limites de temps, avec un extrait débarrassé de ses principes toxiques, pour qu'il puisse être administré en quantité suffisante.

Si l'on sort de ces conditions, les phénomènes sont en quelque sorte inversés, puisque l'effet est non seulement beaucoup plus faible, mais encore a tendance à conférer aux larves des facultés opposées. C'est ce que j'ai appelé l'insensibilisation, qui, pour se manifester, doit réunir les conditions suivantes : être provoquée, avant le début de la période de sensibilité, par un extrait chargé de ses principes toxiques, et en présence de levure vivante.

Quand je dis « chargé de ses principes toxiques », je ne fais que traduire le résultat des expériences avec l'extrait purifié. En effet, j'ai montré que, en débarrassant l'extrait de ce qui peut gêner le développement larvaire, on lui retire également sa capacité de provoquer l'insensibilisation. On ne peut aller plus loin pour l'instant <sup>(1)</sup>. Mais cela n'implique pas forcément que la fraction toxique et la fraction insensibilisante soient confondues. Il est fort possible que celle-ci soit simplement entraînée à côté de la partie toxique.

(1) Voir note page 42.

Et ceci paraît même vraisemblable, puisque, si l'on donne de l'extrait purifié très concentré aux larves, elles peuvent être en partie insensibilisées (cas des femelles) : l'adsorption n'aurait pas alors complètement séparé de l'extrait brut sa fraction insensibilisante.

Nous avons vu que l'insensibilisation s'explique par la formation, dans l'organisme des larves, d'un complexe qui passe ensuite dans la circulation générale. Cette formation nécessite la présence, d'une part, de la partie de l'extrait éliminée par l'adsorption, et d'autre part de la levure vivante. L'extrait purifié et la levure ne suffisent pas, non plus que l'extrait brut en l'absence de levure. On peut donc dire que l'extrait brut contient deux fractions :

— une fraction active, augmentant le nombre de facettes, aussi bien en présence de la levure qu'en son absence. Son activité, qui ne se manifeste que si elle est ingérée pendant la période de sensibilité, est proportionnelle à la durée de son administration durant cette période ; elle est également fonction de sa concentration, avec cette restriction que l'œil *Bar* ne peut dépasser le nombre de facettes de l'œil *sauvage*. Cette fraction n'est pas adsorbable, dans les conditions où je me suis placé ;

— une fraction sans action sur le nombre de facettes mais supprimant la sensibilité des larves à la première fraction quand elle est administrée avant la période de sensibilité et en présence de levure. Son action sur la sensibilité est fonction de sa concentration. Elle agit par formation, dans le corps des larves, d'un complexe diffusible à propriétés insensibilisantes. Cette fraction est adsorbable, et possède une toxicité plus grande que la fraction active.

---

## CHAPITRE IV

### ACTION SIMULTANÉE DE L'EXTRAIT ET D'AUTRES FACTEURS MODIFIANT LE NOMBRE DES FACETTES

Nous avons vu que beaucoup d'auteurs ont étudié la variation de la taille de l'œil *Bar* sous l'influence de facteurs divers, soit extrinsèques, tels que la température, la composition de l'atmosphère ambiante, soit intrinsèques, tels que les autres gènes du chromosome *X* ou ceux des autosomes. Il était intéressant de voir ce qui pourrait advenir lorsque l'on ferait agir un de ces facteurs simultanément avec l'extrait de *Calliphora*. C'est ce que je vais étudier maintenant, en prenant comme type de facteur extrinsèque la température, et comme type de facteur intrinsèque le nombre de gènes *Bar* dans la constitution génétique des mouches.

*Température et Extrait* — Des larves, âgées de 40 heures, élevées jusque-là sur du milieu standard à 25°, sont réparties en 4 séries et portées aux températures suivantes :

1<sup>re</sup> série : 15°  $\pm$  1°0,

2<sup>e</sup> série : 20°  $\pm$  0,2,

3<sup>e</sup> série : 25°  $\pm$  0,2,

4<sup>e</sup> série : 30°  $\pm$  0,2.

Dans chacune des séries, les larves sont repiquées sur du milieu I contenant 5 o/o de glucose et de l'extrait aux concentrations suivantes : 0 o/o, 3,3 o/o, 6,7 o/o, 10 o/o, 13,3 o/o et 20 o/o. Les résultats sont donnés dans le tableau 15.

On voit que l'on retrouve, chez les larves élevées sur milieu sans extrait, l'effet signalé par les auteurs : les nombres de facettes de ces mouches sont en effet inversement proportionnels à la température.

Si l'on porte tous les résultats sur un graphique, en les groupant, non par température, mais par concentration d'extrait, on obtient les courbes des figures 15 et 16. Ces courbes montrent que, pour chaque concentration, l'effet dû à la température persiste. De même, l'effet dû aux concentrations se traduit, à chaque température, par des accroissements de la taille de l'œil. Mais l'interaction de ces deux facteurs n'est pas équivalente dans tous les cas : quand on arrive aux effets extrêmes, c'est-à-dire à la température de 30°, ou à la concentration de 20 o/o, il y a des perturbations dans les effets résultant des deux actions : c'est ainsi que l'effet dû à l'extrait est moins intense quand la température s'élève, et de même, l'effet de la température diminue quand les concentrations croissent.

Or, ces deux effets sont antagonistes : la température, en s'élevant, diminue le nombre de facettes, et la concentration en extrait agit en sens

TABLEAU 15

| Temp. | Conc.   | ♂♂       |                      |            | ♀♀       |          |            |
|-------|---------|----------|----------------------|------------|----------|----------|------------|
|       |         | <i>n</i> | <i>m</i>             | <i>m/T</i> | <i>n</i> | <i>m</i> | <i>m/T</i> |
| 15°   | T.      | 19       | 173,7                |            | 17       | 132,9    |            |
| »     | 3,3 o/o | 35       | 170,7                | 0,98       | 26       | 138,5    | 1,04       |
| »     | 6,6     | 29       | 201,2                | 1,16       | 29       | 155,6    | 1,17       |
| »     | 10,0    | 26       | 231,1                | 1,33       | 31       | 186,2    | 1,40       |
| »     | 13,3    | 26       | 270,6                | 1,56       | 30       | 209,1    | 1,57       |
| »     | 20,0    | 16       | 322,9                | 1,86       | 16       | 243,4    | 1,83       |
| 20°   | T.      | 32       | 107,8                |            | 28       | 89,4     |            |
| »     | 3,3 o/o | 31       | 131,1                | 1,22       | 32       | 101,7    | 1,14       |
| »     | 6,6     | 27       | 143,9                | 1,33       | 36       | 114,4    | 1,28       |
| »     | 10,0    | 26       | 170,1                | 1,58       | 37       | 141,9    | 1,59       |
| »     | 13,3    | 31       | 228,0                | 2,12       | 28       | 180,7    | 2,02       |
| »     | 20,0    | 26       | 320,6                | 2,97       | 25       | 245,8    | 2,75       |
| 25°   | T.      | 27       | 67,3                 |            | 38       | 56,9     |            |
| »     | 3,3 o/o | 22       | 83,3                 | 1,24       | 35       | 70,0     | 1,23       |
| »     | 6,6     | 29       | 90,5                 | 1,34       | 27       | 76,9     | 1,35       |
| »     | 10,0    | 30       | 123,4                | 1,83       | 32       | 95,0     | 1,67       |
| »     | 13,3    | 26       | 167,0                | 2,48       | 32       | 128,4    | 2,26       |
| »     | 20,0    | 28       | 259,1                | 3,85       | 22       | 200,7    | 3,53       |
| 30°   | T.      | 26       | 35,7                 |            | 35       | 33,0     |            |
| »     | 3,3 o/o | 25       | 42,5                 | 1,19       | 34       | 38,3     | 1,16       |
| »     | 6,6     | 23       | 45,7                 | 1,28       | 36       | 40,5     | 1,23       |
| »     | 10,0    | 28       | 56,8                 | 1,59       | 25       | 45,2     | 1,37       |
| »     | 13,3    | 23       | 77,9                 | 2,18       | 33       | 57,5     | 1,74       |
| »     | 20,0    | 11       | 288,1 <sup>(1)</sup> | 8,07       | 8        | 104,0    | 3,15       |

(1) Dans ce tube, les larves ont subi un grand retard et la variabilité *y* est très forte. Aussi, il n'en est pas tenu compte sur la figure 15.

inverse. Nous sommes arrivés d'autre part, en étudiant la place de la période de sensibilité dans la vie larvaire, à cette conclusion que la température et l'extrait agissaient en faisant intervenir des processus sans doute très voisins. Dans le cas présent, où les deux facteurs sont simultanés, il est donc normal qu'il y ait interaction de l'un sur l'autre : en particulier, quand l'un est poussé à l'extrême, il doit devenir prépondérant et la résultante doit se rapprocher du cas où ce facteur principal agirait seul. C'est pourquoi nous voyons que, d'une part à 30°, les nombres de facettes se rapprochent des valeurs prises par des mouches non traitées, et que, d'autre part, quand on s'élève dans la gamme des concentrations en extrait, les courbes deviennent de plus en plus distantes les unes des autres, traduisant l'influence croissante de l'extrait.

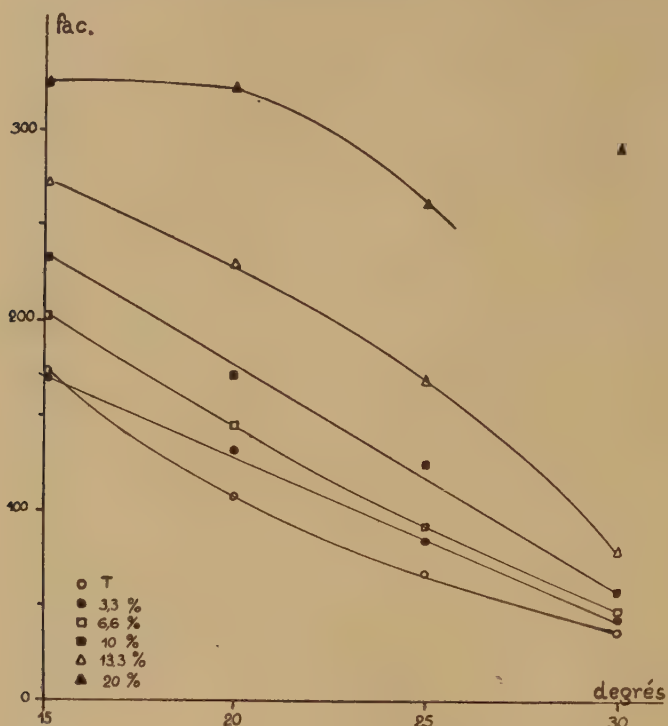


Fig. 15. — Nombre de facettes en fonction de la température pour différentes concentrations en extrait. Cas des mâles.

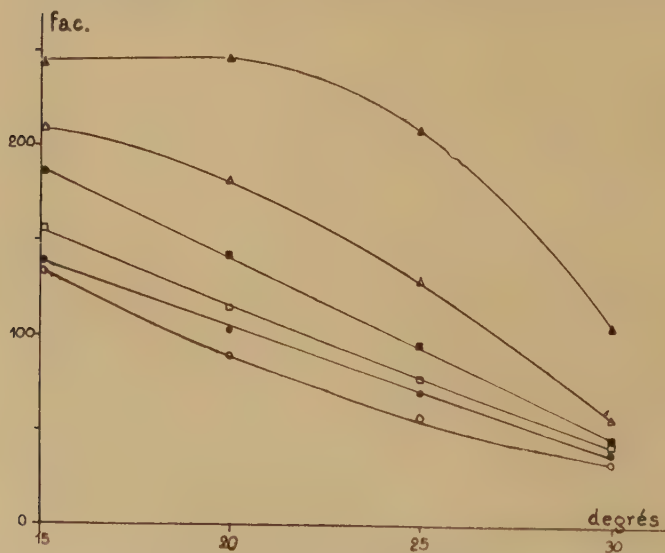


Fig. 16. — Même légende que pour la figure 15. Cas des femelles.

*Nombre de gènes et Extrait.* — Dans toutes les expériences où l'on pouvait comparer l'action de l'extrait sur les mâles et sur les femelles, on a vu que celles-ci subissaient une modification beaucoup plus faible : non seulement les chiffres atteints sont moins élevés, mais encore les accroissements relatifs de la taille de l'œil, tels que nous les montrent les pentes des différentes courbes, sont beaucoup plus réduits. Il semble que, chez les femelles, il faille vaincre une résistance plus forte de la mutation pour arriver à des résultats comparables.

Il est même intéressant de noter quelle est la proportion qui existe entre les augmentations : si l'on prend les chiffres donnés par les tableaux 12 et 14, on peut calculer les accroissements du nombre de facettes par rapport aux témoins pour les mâles et pour les femelles aux concentrations supérieures, c'est-à-dire à celles qui ramènent les yeux *Bar* mâles à la taille du *type sauvage*. Je rappelle les chiffres, qui sont les suivants pour des milieux ayant 0 o/o, 30 o/o et 35 o/o d'extrait :

Larves de 40 heures sur milieu avec levure vivante :

|                           |                      |                       |                       |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mâles . . .               | 0 o/o : 116 facettes | 30 o/o : 636 facettes | 35 o/o : 647 facettes |
| Femelles . . .            | » 94 »               | » 349 »               | » 383 »               |
| Mâles . . .               | accroissements       | » 520 »               | » 531 »               |
| Femelles . . .            | »                    | » 255 »               | » 289 »               |
| Rapports mâles/femelles : |                      | » 2,04                | » 1,84                |

Larves de 40 heures sur milieu aseptique :

|                           |                     |                       |                       |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mâles . . .               | 0 o/o : 98 facettes | 30 o/o : 581 facettes | 35 o/o : 601 facettes |
| Femelles . . .            | » 72 »              | » 308 »               | » 336 »               |
| Mâles . . .               | accroissements      | » 483 »               | » 503 »               |
| Femelles . . .            | »                   | » 236 »               | » 264 »               |
| Rapports mâles/femelles : |                     | » 2,05                | » 1,91                |

Nous voyons donc qu'en utilisant des concentrations en extrait telles que les yeux des mâles soient augmentés au maximum, nous n'arrivons à provoquer, chez les femelles, que des augmentations moitié moindres. En faisant les mêmes calculs pour les concentrations plus basses, on obtiendrait naturellement des rapports plus faibles, et tendant vers ceux que donneraient les témoins entre eux. Si la toxicité de l'extrait ne nous empêchait pas de monter plus haut dans les concentrations, on arriverait de même à diminuer les rapports, puisque les mâles ne seraient plus augmentés, et que les femelles continueraient à montrer un accroissement de la taille de l'œil. Sans doute, dans ce cas, trouverions-nous que pour obtenir des yeux *Bar* femelles de même taille que les yeux *sauvages* femelles, il faudrait travailler avec des concentrations doubles de celles auxquelles je me suis trouvé dans l'obligation de m'arrêter.

On a ainsi l'impression que les femelles réagissent moins intensément à l'extrait que les mâles. Il est plus difficile de provoquer chez elles un résultat comparable à celui que l'on obtient chez ces derniers. En d'autres termes, en admettant que l'on puisse parler de « résistance » de la mutation à l'action de l'extrait, on voit que cette résistance est double chez les femelles de ce qu'elle est chez les mâles, toutes choses égales d'ailleurs.

Et, tout naturellement, on est amené à rapprocher cette constatation du

fait qu'au point de vue génétique, les mâles *Bar* possèdent un seul gène *Bar*, alors que les femelles *Bar* en possèdent deux. On arrive ainsi à cette hypothèse que c'est le nombre de gènes présents dans l'individu qui provoque cette « résistance » de la mutation, en lui donnant une valeur plus ou moins grande.

Or il est très facile, avec les mouches *Bar* et *double-Bar*, d'obtenir plusieurs combinaisons donnant des constitutions génétiques différant entre elles par le nombre de gènes *Bar* présents dans les chromosomes. On arrive ainsi à la série suivante, classée par nombre de gènes *Bar* croissant :

- a) 1 gène *Bar* : femelles *B/+* hétérozygotes.
- b) 1 gène *Bar* : mâles *B*.
- c) 2 gènes *Bar* : femelles *B/B* homozygotes.
- d) 2 gènes *Bar* : mâles *BB*.
- e) 2 gènes *Bar* : femelles *BB/+* hétérozygotes.
- f) 3 gènes *Bar* : femelles *BB/B* hétérozygotes.
- g) 4 gènes *Bar* : femelles *BB/BB* homozygotes.

Des larves de 40 heures, présentant ces différentes constitutions génétiques, sont placées sur du milieu I contenant du glucose et de l'extrait aux concentrations suivantes : 3,3 o/o, 6,7 o/o, 10 o/o, 13,3 o/o et 16,7 o/o. Les nombres de facettes des mouches obtenues sont donnés dans le tableau 16 et reportés sur la figure 17.

TABLEAU 16

| Conc.   |                        | <i>a</i>      | <i>c</i>      | <i>e</i>     | <i>f</i>     | <i>g</i>     | <i>b</i>      | <i>d</i>     |
|---------|------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| T       | <i>m</i>               | 208,3         | 52,2          | 37,8         | 30,0         | 22,0         | 56,6          | 23,7         |
| 3,3 o/o | <i>m</i><br><i>m/T</i> | 444,2<br>2,13 | 72,0<br>1,38  | 48,3<br>1,28 | 37,0<br>1,23 | 24,9<br>1,13 | 118,9<br>2,10 | 26,7<br>1,13 |
| 6,7     | <i>m</i><br><i>m/T</i> |               | 96,2<br>1,84  | 60,3<br>1,60 |              | 31,1<br>1,41 | 140,7<br>2,49 | 33,0<br>1,39 |
| 10,0    | <i>m</i><br><i>m/T</i> | 539,9<br>2,59 | 109,3<br>2,09 | 73,4<br>1,94 | 50,9<br>1,70 | 31,0<br>1,41 | 162,9<br>2,88 | 34,4<br>1,45 |
| 13,3    | <i>m</i><br><i>m/T</i> |               | 123,9<br>2,37 | 92,0<br>2,43 |              | 43,2<br>1,96 | 207,7<br>3,67 | 41,7<br>1,76 |
| 16,7    | <i>m</i><br><i>m/T</i> | 595,4<br>2,86 | 134,5<br>2,58 | 92,5<br>2,45 | 62,3<br>2,08 | 40,0<br>1,81 | 240,1<br>4,24 | 48,3<br>2,04 |

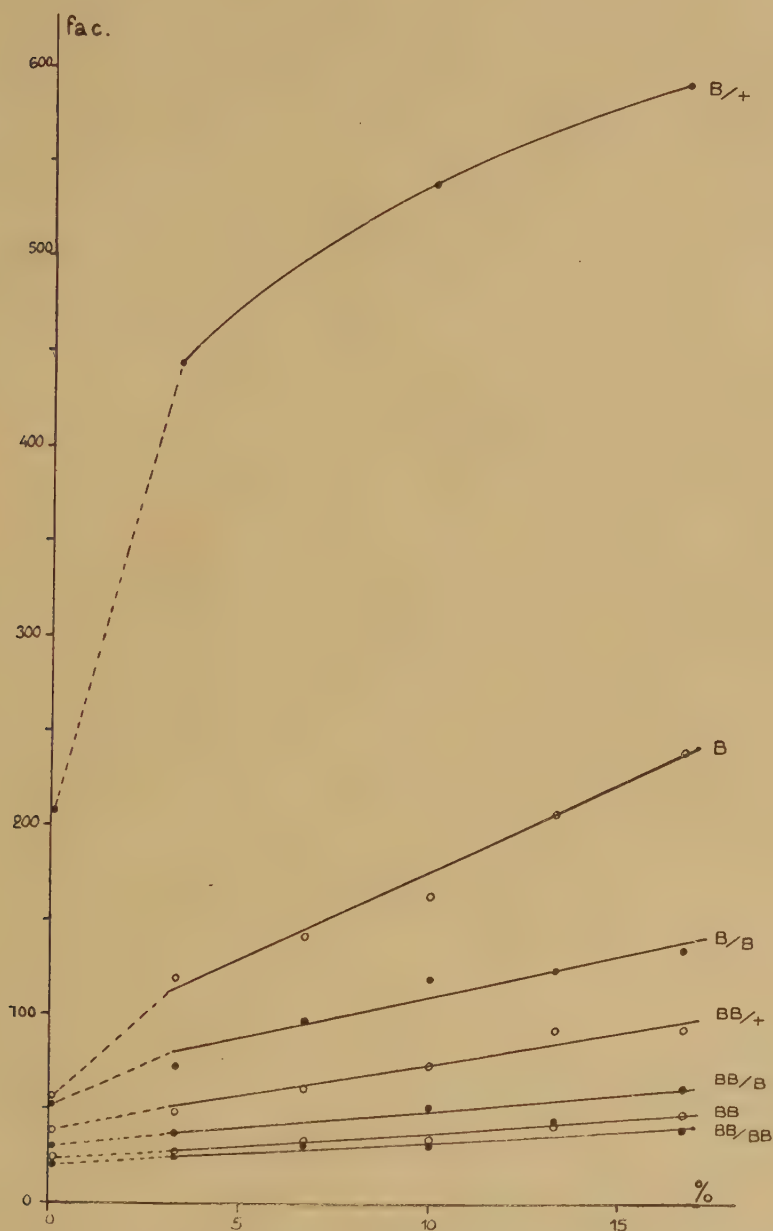


Fig. 17. — Nombre de facettes en fonction de la concentration en extrait pour les différentes combinaisons génétiques.

On voit que toutes les combinaisons ont subi une modification due à l'extrait et se traduisant par une augmentation du nombre des facettes. Mais cet accroissement de la taille est loin d'être identique dans tous les cas. Il semble que sa valeur décroisse avec le nombre de gènes *Bar* présents dans les larves. Cette constatation est surtout évidente si on ne considère que 4 combinaisons intéressant les femelles, les combinaisons *a*), *c*), *f*) et *g*), caractérisées par la présence de un, deux, trois et quatre gènes *Bar*. En effet, dans ces 4 cas, l'augmentation paraît être une fonction du nombre de gènes *Bar*, ce qui revient à dire que l'accroissement de taille est d'autant plus fort que le nombre de gènes *Bar* présents est plus faible. Ceci est plus visible encore si, au lieu d'examiner les chiffres donnés par le nombre de facettes des yeux, on considère seulement leur augmentation par rapport au témoin. On ne garde alors que les valeurs réelles de l'accroissement de taille, et ces valeurs sont, pour les 3 concentrations en extrait 3,3 o/o, 10 o/o et 16,7 o/o :

|            |         |          |        |          |          |          |
|------------|---------|----------|--------|----------|----------|----------|
| <i>a</i> ) | 3,3 o/o | : 235,9; | 10 o/o | : 331,6; | 16,7 o/o | : 387,1; |
| <i>c</i> ) | »       | : 20,2;  | »      | : 57,1;  | »        | : 82,3;  |
| <i>f</i> ) | »       | : 7,0;   | »      | : 20,9;  | »        | : 32,3;  |
| <i>g</i> ) | »       | : 2,9;   | »      | : 9,0;   | »        | : 18,0.  |

Si l'on porte ces valeurs sur un graphique à coordonnées logarithmiques, en fonction, non plus de la concentration, mais du nombre de gènes *Bar*, on obtient les courbes montrées par la figure 18. Ces courbes sont des droites, ce qui indique que les diminutions de l'accroissement de taille, à mesure que l'on s'adresse à des constitutions génétiques de plus en plus riches en gènes *Bar*, sont bien des fonctions du nombre de ces gènes : la relation qui existe entre l'inverse de l'accroissement de taille, qui caractérise la résistance de la mutation à l'action de l'extrait, et le nombre de gènes *Bar* est de la forme :  $R_N = R_1 N^r$ , où  $R_N$  est la résistance d'une combinaison génétique comprenant  $N$  gènes *Bar*,  $R_1$  la résistance de la combinaison ne comprenant qu'un seul gène (femelles hétérozygotes *B/+*), et  $r$  le « coefficient de résistance ». On peut ainsi caractériser la résistance d'individus donnés dans des conditions déterminées, en calculant le coefficient de résistance  $r$ . C'est ce qui est fait dans le tableau 17, où sont portés les augmentations du nombre de facettes par rapport au témoin, et leur inverse qui représente la résistance à l'action de l'extrait (pour la simplification des calculs, l'inverse est multiplié par  $10^3$  ce qui permet de retrouver des valeurs de  $r$  comparables à celles données par les courbes). Cette résistance a été ramenée à la même échelle en prenant comme base le chiffre fourni par la combinaison *a*), où un seul gène *Bar* est présent. Dans ces conditions, pour chaque concentration, la valeur de  $R_1$  devient égale à 1, et la formule donnant la résistance pour un nombre  $N$  de gènes *Bar* se simplifie sous la forme :  $R_N = N^r$ . On voit que les coefficients de résistance (calculés ou mesurés sur les courbes) sont caractéristiques, pour chacune des combinaisons génétiques, des conditions d'élevage des larves. Leur valeur décroît quand la concentration augmente, ce qui indique que l'effet dû au nombre de gènes *Bar* est peu à peu supplanté par l'action de l'extrait. Il est évident, d'après ces valeurs,

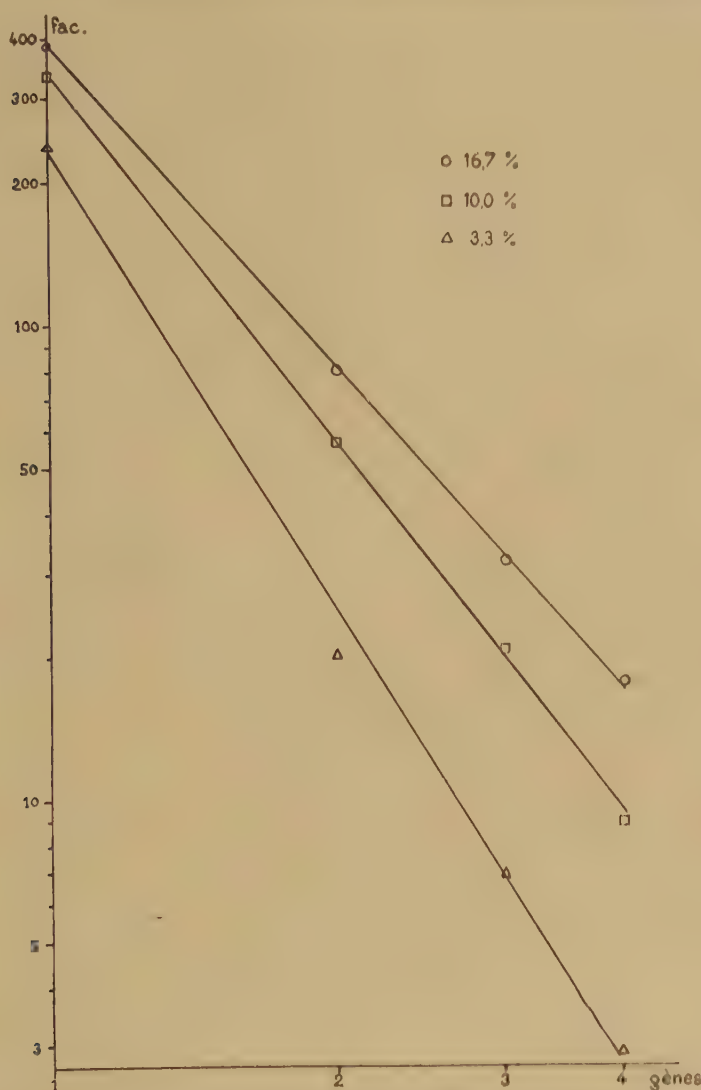


Fig. 18. — Accroissement de la taille de l'œil en nombre de facettes en fonction du nombre de gènes *Bar* pour différentes concentrations en extrait. Coordonnées logarithmiques. Pour la clarté des courbes, le module des abscisses est la double de celui des ordonnées.

que la résistance à l'extrait de tel ou tel individu, possédant un ou plusieurs gènes *Bar*, est déterminée par sa constitution génétique.

Sur cette influence des gènes *Bar* vient se greffer l'action de ce que l'on a appelé « l'effet de position ». Nous avons vu, en effet, que deux gènes *Bar* peuvent agir différemment suivant qu'ils sont portés par deux chromosomes

TABLEAU 17

| Conc.    |                      | <i>a</i> | <i>c</i> | <i>f</i> | <i>g</i> | <i>r</i> mesuré<br>sur<br>les courbes |
|----------|----------------------|----------|----------|----------|----------|---------------------------------------|
| 3,3 o/o  | A =                  | 235,9    | 20,0     | 7,0      | 2,9      | 3,21                                  |
|          | $\frac{1}{A} 10^3 =$ | 4,24     | 49,50    | 142,85   | 344,82   |                                       |
|          | R =                  | 1,00     | 11,67    | 33,69    | 81,33    |                                       |
|          | <i>r</i> =           |          | 3,54     | 3,20     | 3,17     |                                       |
| 10,0 o/o | A =                  | 331,6    | 57,1     | 20,9     | 9,0      | 2,55                                  |
|          | $\frac{1}{A} 10^3 =$ | 3,02     | 17,51    | 47,85    | 111,11   |                                       |
|          | R =                  | 1,00     | 5,80     | 15,84    | 36,79    |                                       |
|          | <i>r</i> =           |          | 2,54     | 2,51     | 2,60     |                                       |
| 16,7 o/o | A =                  | 387,1    | 82,3     | 32,3     | 18,0     | 2,23                                  |
|          | $\frac{1}{A} 10^3 =$ | 2,58     | 12,15    | 30,96    | 55,56    |                                       |
|          | R =                  | 1,00     | 4,70     | 11,99    | 21,51    |                                       |
|          | <i>r</i> =           |          | 2,23     | 2,26     | 2,21     |                                       |

A = Augmentation par rapport au témoin.

R = Résistance ramenée au cas *a* (un seul gène *B*).

*r* = Coefficient de résistance :  $R_N = Nr$ , si *N* est le nombre de gènes *Bar*.

différents ou par un seul chromosome. Ceci expliquerait pourquoi il n'est pas possible de généraliser immédiatement ce calcul pour toutes les combinaisons génétiques. Il faudrait auparavant déterminer la part de la mutation et la part de l'effet de position. Cependant, je pense que, dans les conditions où je me suis placé, c'est-à-dire en présence d'une forte concentration en extrait, l'action de l'effet de position est en grande partie ou en totalité supprimée par celle de l'extrait. C'est ainsi que si l'on calcule les coefficients de résistance de la combinaison *e*) — celle des femelles hétérozygotes *BB*/+, qui possède deux gènes *Bar* — on voit qu'ils sont égaux à 4,49, 3,22 et 2,82, alors que ceux de l'autre combinaison à deux gènes *Bar*, la combinaison *c*), sont 3,54, 2,54 et 2,23. L'effet de position a donc bien eu comme conséquence d'augmenter la résistance des larves à l'extrait, mais dans de faibles proportions.

*Discussion et conclusions.* — Nous venons de voir comment on peut chercher à concilier l'action simultanée de l'extrait de *Calliphora* et d'un autre facteur, soit intrinsèque, soit extrinsèque, modifiant le nombre des facettes. Ceci nous a permis d'introduire une notion nouvelle et importante, celle de la résistance de la mutation à l'action d'un agent extérieur. Il faut préciser le sens que l'on est autorisé à donner à ce terme.

L'œil *Bar*, à l'état normal, ne possède qu'un nombre très restreint d'ommatidies (60 à 70), nombre qui est loin d'être immuable. Nombreux sont les facteurs qui peuvent modifier ce nombre initial, soit en l'augmentant, soit en le diminuant. Il est même possible qu'un de ces facteurs soit assez influent pour que, dans certaines conditions, l'œil *Bar* prenne l'aspect de l'œil *sauvage*, dont rien ne le distingue plus alors que sa constitution génétique. C'est le cas de l'extrait de *Calliphora* qui, lorsqu'il est administré durant la vie larvaire, amène l'œil *Bar* des mâles à accroître considérablement sa taille, jusqu'à celle du *type sauvage*. Mais, comme les individus portant la mutation *Bar* étaient destinés physiologiquement à un autre comportement, il est naturel qu'une telle transformation (qu'elle soit complète ou partielle) ne se fasse pas sans réactions. Ces individus cherchent, par les moyens dont ils disposent, et qui leur sont fournis par la mutation *Bar*, à s'opposer aux modifications. Ils y réussissent partiellement, si le facteur en cause est insuffisant, mais ils perdent toute leur influence, si le facteur actif intervient d'une façon plus massive. C'est cette opposition de la mutation à ce qui vient diminuer ou inhiber son influence que l'on peut appeler résistance. Sa valeur n'est pas fixe mais dépend elle-même de la nature et de l'intensité du ou des facteurs modificateurs. Parmi ceux-ci, les uns ont une influence variable suivant les conditions du moment (température, extrait), les autres conservent toujours la même action, mais peuvent être représentés à un ou plusieurs exemplaires (gènes). Le coefficient de résistance n'est, lui-même, pas fixe, mais dépend de l'intensité du ou des facteurs en cause dans un cas donné; si bien qu'il peut varier si les facteurs, tels que température ou extrait, varient, mais qu'il reste constant si seul le nombre de gènes est changé: dans ce cas, comme il est une puissance de ce nombre, il intervient aussi, mais la résistance dépend alors du nombre de gènes, qui sera élevé à la puissance correspondant à la valeur du coefficient.

C'est ainsi que — les autres conditions restant constantes — un mâle *Bar* résistera aux actions extérieures moins qu'une femelle *Bar*, parce qu'il ne possède qu'un gène *Bar* au lieu de deux; et une femelle *double-Bar* présentera le maximum de résistance parce qu'elle possède 4 gènes *Bar*, le nombre 4 étant alors affecté du coefficient de résistance pour ce cas précis. Si, le nombre de gènes restant constant, la température ou la quantité d'extrait varient, le coefficient subira des changements de valeur plus ou moins importants, suivant l'amplitude des variations d'intensité de ces facteurs. Nous avons vu que, lorsque l'on passe d'une concentration en extrait de 3,3 o/o à une autre de 16,7 o/o, le coefficient tombe de 3,21 à 2,23. De même, les expériences sur la température ont montré que la résistance croît quand la température s'élève, et inversement.

De tout ceci, on doit retenir que le gène *Bar* n'est pas nanti, d'une façon immuable, d'une certaine résistance. Celle-ci dépend de nombreuses conditions — soit d'origine externe, soit d'origine interne —, de l'interaction desquelles proviendra la résultante définitive qui fixera la taille de l'œil. Des changements apportés à ces conditions ont un résultat identique, la modification de cette taille. Quand plusieurs conditions varient simultanément, les différents effets peuvent soit s'additionner pour augmenter ou réduire la taille de l'œil, soit au contraire se retrancher. Il s'établit alors un équilibre

entre eux ; c'est à la somme de tous ces effets, provenant de facteurs très divers, que l'on peut donner une valeur numérique représentée par le coefficient de résistance : celui-ci entre alors dans la formule donnant la résistance, à côté du nombre de gènes *Bar* de l'individu en cause. La résistance ainsi déterminée a comme conséquence immédiate de fixer le nombre définitif de facettes.

Evidemment, une telle interprétation n'a de valeur que si la notion de gène *Bar* est admissible, et si d'autre part, tous les gènes *Bar* sont comparables. L'existence des mutations réverses (voir pp. 7 et 8) vérifie ce dernier point : on retrouve toujours le type primitif quand il se produit une réversion dans les souches *Bar* ou *double-Bar* ; cela prouve que les gènes *Bar* n'ont subi aucune modification au cours de leurs changements de position et qu'ils sont équivalents.

Mais quelle signification peut-on donner au terme « gène *Bar* » : doit-on considérer le gène *Bar* comme une entité définie, susceptible d'être représentée à un ou plusieurs exemplaires dans un organisme ? Une mutation est souvent provoquée par une modification invisible des chromosomes. Si ceux-ci sont constitués par une chaîne de molécules plus ou moins complexes, une mutation peut n'être qu'un changement de valence, de radical, par exemple. Dans ces conditions, le terme gène n'a pas d'autre signification que celle qui traduit un changement si peu étendu. Dans le cas des mutants de la série *Bar*, on a affaire à une petite duplication. Par conséquent, le type sauvage possède, en un seul exemplaire dans son chromosome *X*, cette portion qui redoublée, provoque la mutation *Bar*. Peut-on alors dire qu'un chromosome *X* qui possède cette portion en deux exemplaires, ne porte qu'un seul gène *Bar* ? Je pense que l'on est autorisé à employer cette expression si l'on considère que c'est la juxtaposition des deux portions qui constitue le gène *Bar*. En effet, ce qui est modifié dans le chromosome portant deux portions successives, c'est la jonction entre la fin de la première portion et le reste du chromosome. Cette jonction est remplacée par celle qui unit deux portions semblables. Et, à la fin de la seconde portion, on retrouve la jonction normale. Les phénomènes qui caractérisent l'effet de position chez les mutants *Bar* se ramènent donc à des variations dans le nombre et la place de ces nouvelles jonctions. Par conséquent, on est en droit de parler de un ou plusieurs gènes *Bar*, si l'on considère que le gène *Bar* est représenté par cette modification dans l'ordre de succession des constituants du chromosome. Dans un chromosome *Bar*, il y aura deux portions successives, donc une jonction nouvelle. Dans un chromosome *double-Bar*, il y aura trois portions successives, donc deux jonctions nouvelles.

Dans la formule donnant la valeur de la résistance, le facteur *N* représente donc le nombre de gènes *Bar* auxquels on a donné cette signification particulière.

---

## CHAPITRE V

### MISE EN ÉVIDENCE D'UNE SUBSTANCE CONTRIBUANT A LA FORMATION DES FACETTES, ET SA RÉPARTITION GÉNÉTIQUE

De toutes les expériences que je viens de relater dans les chapitres précédents, il ressort que l'ingestion d'extrait de *Calliphora* par des larves *Bar* d'un certain âge est le moyen le plus efficace pour ramener la taille des yeux *Bar* vers celle du *type sauvage*. J'ai montré que cette ingestion, pour arriver à un tel résultat, pouvait être effectuée en milieu septique ou aseptique, la présence de microorganismes n'étant donc pas nécessaire. De plus, l'importance de la transformation de l'œil est proportionnelle à la quantité d'extrait ingéré. Enfin, si l'ingestion a lieu avant la période de sensibilité, il y a insensibilisation des larves ; elle se traduit par la présence dans leur organisme, d'un principe diffusible qui transmet les propriétés insensibilisantes de l'extrait.

Pour interpréter tous ces faits, l'explication la plus naturelle consiste à admettre la présence d'un principe actif dans l'extrait. C'est ce principe qui, absorbé par les larves, leur donne la possibilité de modifier le développement de leur œil, et cela d'autant plus fortement qu'il existe en plus grande quantité. Il est juxtaposé, dans l'extrait brut, à la partie qui confère aux larves l'insensibilité mais peut en être séparé par adsorption.

A dire vrai, c'est aller un peu loin qu'affirmer immédiatement que le principe actif est présent dans l'extrait, car il reste cette possibilité que ce soient les larves qui produisent une substance diffusible à partir de la fraction active de l'extrait. C'est même cette explication qui a prévalu tant qu'il n'a pas été possible de prouver directement que l'extrait pouvait être actif en l'absence d'ingestion, par simple injection, par exemple. Que l'extrait modifie l'œil après ingestion, suggérait en effet l'une ou l'autre explication. Mais qu'il y ait modification après injection, et la seconde hypothèse, c'est-à-dire la présence du principe actif, à propriétés diffusibles, se trouvait vérifiée. Or, longtemps, il ne fut pas possible de provoquer la modification de l'œil par injection directe de l'extrait brut. Il fallait se servir de l'intermédiaire constitué par les larves. C'est ainsi que le liquide fourni par l'écrasement de larves *Bar* élevées depuis 40 heures sur du milieu contenant de l'extrait, injecté à d'autres larves *Bar* de 40 heures, leur permettait de former un œil plus grand que les témoins injectés avec du liquide d'expression de larves élevées sur du milieu ne contenant pas d'extrait :

injection de liquide d'expression de larves élevées sur l'extrait :

mâles : 131,7

femelles : 95,0

injection de liquide d'expression de larves élevées sans extrait :

mâles : 96,9

femelles : 81,5.

Le même extrait qui avait servi à préparer les milieux ne donnait rien en injection directe, et cela, pour n'importe quelle concentration.

On pouvait donc penser que, pour devenir actif par injection, l'extrait devait être transformé par les larves.

Quand fut mise au point la technique de purification de l'extrait brut, une nouvelle série d'injections fut réalisée, avec de l'extrait adsorbé. Les résultats montrèrent que, par ce moyen, on pouvait influencer le développement de l'œil et provoquer une augmentation de sa taille. Les chiffres sont les suivants, donnant les résultats pour des injections de solutions à diverses concentrations d'extrait, dans le Ringer :

|                          | <i>n</i>   | <i>m</i> | <i>n</i>      | <i>m</i> |
|--------------------------|------------|----------|---------------|----------|
| Ringer . . . . .         | 16 mâles : | 75,0     | 15 femelles : | 59,7     |
| Extrait 5 o/o . . . . .  | 18 »       | 121,6    | 10 »          | 82,1     |
| Extrait 10 o/o . . . . . | 5 »        | 137,0    | 3 »           | 103,0    |
| Extrait 15 o/o . . . . . | 2 »        | 168,5    | 2 »           | 105,5    |

On note immédiatement deux points importants : l'extrait fourni aux larves par injection, même quand il est débarrassé de la fraction toxique, est très mal supporté. Ces chiffres portent, dans chaque lot, sur 130 individus opérés, et cependant seulement 8 larves ont survécu pour l'expérience à 10 o/o, et 4 pour celle à 15 o/o. Les propriétés toxiques de l'extrait, si faibles à ces concentrations quand il est absorbé *per os*, deviennent donc beaucoup plus fortes par injection directe.

Le second point à signaler est le peu d'intensité de l'effet. Même à la plus forte concentration, le chiffre atteint n'est que de 168,5 (une mouche à 161, une à 176) pour les mâles et 105,5 (une à 110, une à 101) pour les femelles. Nous sommes loin des augmentations provoquées par ingestion. Sans doute l'explication réside dans la dilution à laquelle se trouve l'extrait quand il est introduit dans le corps des larves. Une injection dans une larve de cet âge ne permet d'envoyer que 0 mm<sup>3</sup> 05 environ, dose extrêmement faible, puisqu'elle correspond à 0,5 γ pour l'extrait à 5 o/o, 1 γ pour 10 o/o, 1,5 γ pour 15 o/o. Or les larves de 40 heures ont un poids qui est de l'ordre de 1/10 de milligramme. La petitesse de ces quantités injectées est peut-être la cause de l'absence d'effet quand on utilise l'extrait brut. Celui-ci ne contenant que 55 o/o de fraction active, la proportion fournie par chaque injection s'en trouve d'autant diminuée. Il faut remarquer d'ailleurs que ce chiffre de 55 o/o ne représente que le résidu purifié par adsorption : la partie vraiment active est, sans doute, encore beaucoup plus faible. D'autre part, étant donné qu'il reste dans l'extrait brut la fraction toxique, les concentrations en extrait des solutions injectées ne peuvent dépasser 5 o/o. Ce n'est donc plus qu'environ 0,25 γ qu'il est possible d'injecter dans une larve, dose sans doute trop faible pour provoquer une modification de l'œil.

Enfin, il est possible que la fraction active se trouve altérée après un certain temps de séjour dans la larve. Elle n'agirait alors que pendant une partie seulement de la période de sensibilité, et l'effet s'en trouverait d'autant diminué.

Il ressort de ces expériences d'injection, qu'elles fournissent la preuve que l'extrait contient bien un principe actif, à propriétés diffusibles, assurant

une modification totale ou partielle de l'œil *Bar* en œil *type sauvage*. Mais elles ne peuvent servir qu'à cette vérification. Car en raison de la difficulté d'obtenir par ce moyen des résultats valables, et en raison également du peu d'intensité des effets constatés, il n'y a pas intérêt à utiliser l'injection comme procédé d'études.

La question qui se pose, maintenant que la présence d'un principe actif est démontrée, est de savoir quelle est sa répartition génétique. Les yeux *Bar* n'ont naturellement que peu de facettes. Si on leur fournit le principe, ils peuvent en acquérir autant que les yeux *sauvages*. Est-ce à dire que les larves *Bar* manquent de ce principe alors que les larves *sauvages* le possèdent? Si cela est, et si ce principe présente les mêmes qualités diffusibles dans le corps des larves que dans l'extrait, on doit pouvoir mettre en évidence cette différence de constitution des larves par plusieurs moyens :

1) *Par injection de lymphe*. — Ce moyen ne donne aucun renseignement. L'injection de lymphe de larves *Bar* ou de larves *sauvages* à des larves *Bar* de 40 heures ne modifie en rien, ni dans un cas ni dans l'autre, la taille de leur œil.

2) *Par essai d'extraits préparés à partir de larves Bar et sauvages*. — De tels extraits sont réalisés à partir de larves de *Drosophila* (*Bar* et *sauvages*) suivant la même technique que pour l'extrait de *Calliphora* (Dans le cas de *Calliphora*, l'extrait est fait à partir de pupes, en raison de la commodité de la préparation, mais l'extrait de larves est aussi actif). Puis des larves *Bar* de 40 heures sont repiquées sur des milieux contenant soit 6,7 o/o d'extrait *Bar*, soit 6,7 o/o d'extrait *sauvage*. Deux essais ont été faits, dont les résultats sont donnés dans le tableau 18. On voit que, dans ce cas non plus, il n'y a pas de différence significative. En effet, la différence est dans le premier cas seulement 1,7 fois l'erreur probable, et dans le second cas 0,9 fois. De tels extraits ne montrent donc pas que la constitution des larves *Bar* soit différente de celle des larves *sauvages*. Mais ils indiquent

TABLEAU 18

| Extrait                      | Ages | ♂♂       |                  |             | ♀♀       |          |
|------------------------------|------|----------|------------------|-------------|----------|----------|
|                              |      | <i>n</i> | <i>m</i>         | $\sigma$    | <i>n</i> | <i>m</i> |
| de larves + . . . . .        | 42   | 11       | 133,5 $\pm$ 6,22 | $\pm$ 20,65 | 11       | 96,4     |
| de larves <i>B</i> . . . . . | 42   | 6        | 121,4 $\pm$ 3,65 | $\pm$ 8,95  | 9        | 88,8     |
| de larves + . . . . .        | 37   | 12       | 156,2 $\pm$ 5,52 | $\pm$ 19,07 | 8        | 99,0     |
| de larves <i>B</i> . . . . . | 37   | 15       | 150,1 $\pm$ 4,29 | $\pm$ 16,67 | 11       | 100,2    |
| Témoins                      |      | 18       | 82,9 $\pm$ 3,41  | $\pm$ 9,65  | 8        | 65,4     |

que l'extrait de *Drosophila* a les mêmes propriétés que celui de *Calliphora* vis-à-vis de la taille de l'œil, ce qu'il était important de préciser pour démontrer que le principe actif est présent chez la *Drosophile*, et que l'emploi de *Calliphora* est simplement une question de commodité de technique.

On pourrait objecter que, lorsqu'on prépare des extraits de larves, on crée peut-être ce principe; ou tout au moins, que l'on modifie suffisamment les milieux intérieurs des larves pour que la comparaison entre *Bar* et *sauvage* ne s'appuie plus que sur de faibles arguments. Aussi voyons ce qui se produit lorsqu'on fait appel à ces milieux internes tels qu'ils existent naturellement.

3) *Par transplantations*. — Si on implante un disque imaginal d'œil prélevé sur une larve de 40 heures, dans une autre larve de 40 heures, le disque continue son développement dans le nouveau milieu où il est introduit. On peut donc voir si ce nouveau milieu a exercé une influence sur le développement de l'œil et l'a conduit vers un comportement différent. Malheureusement, ces transplantations sont très délicates à réaliser et ont un rendement très faible. A 40 heures, le disque oculaire est individualisé, mais il est encore étroitement fixé aux ganglions cérébroïdes. Si l'on veut être certain de ne pas le léser en le disséquant, il faut conserver ensemble les deux paires de disques et détacher le cerveau le plus loin possible des disques. C'est donc une grande partie du complexe céphalique que l'on implante, ce qui présente d'ailleurs l'avantage de donner, si le développement se poursuit normalement, un ensemble plus facile à repérer et à manipuler qu'un œil isolé. Mais l'hôte n'est, lui aussi, âgé que de 40 heures au moment de l'implantation. Le nouvel apport est donc assez important par rapport à son volume propre, et il y a nécessité d'utiliser des microaiguilles capables de contenir l'implant. Aussi, beaucoup parmi les hôtes ne supportent pas un tel traumatisme et le pourcentage de survie est faible.

Sur les nombreuses transplantations opérées, 25 seulement m'ont donné des résultats intéressants, c'est-à-dire où il était possible de disséquer les implants pour en compter les facettes. Tous les hôtes et tous les donneurs étaient âgés de 40 heures au moment de l'implantation, et élevés, avant comme après l'opération, sur milieu standard.

Voici les nombres de facettes des implants :

|                          |                                       |             |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------|
| <i>B</i> dans <i>B</i> : | 70, 61, 60, 59, 55, 64. . . . .       | $m = 61,5$  |
| <i>B</i> dans + :        | 50, 41, 65, 75, 81, 65, 71 . . . .    | $m = 63,5$  |
| + dans <i>B</i> :        | 597, 609, 521, 493, 481, 534. . . . . | $m = 539,1$ |
| + dans + :               | 419, 474, 547, 616, 554 . . . . .     | $m = 522,0$ |

Il est clair qu'il n'y a aucune action du milieu intérieur de l'hôte sur le développement de l'implant *Bar*. Celui-ci continue à se comporter de la même manière, qu'il soit placé dans un milieu génétiquement *Bar* ou dans un milieu *sauvage*. Comme ces chiffres sont voisins de ceux donnés par des mouches *Bar* témoins, on peut admettre également que l'opération, dans ces conditions, n'apporte aucune modification au développement de l'œil *Bar*.

Pour l'implant *sauvage*, il en est un peu différemment : il n'arrive à former que 530 facettes environ, qu'il soit implanté dans une larve *Bar* ou dans une larve *sauvage*. Or, les yeux non opérés ont 680 facettes environ (moyenne des mâles et femelles, le sexe des implants n'étant pas connu). Le fait d'être transplanté empêche donc l'œil *sauvage* d'obtenir sa taille normale. Il faut donc admettre que l'implant *sauvage* ne se trouve pas, quand il est introduit dans un abdomen de larve *Bar* ou *sauvage*, dans les mêmes conditions que lorsqu'il est à sa place normale.

Ceci n'apporte d'ailleurs aucun renseignement sur la différence de composition des milieux internes *Bar* et *sauvage*.

Quant aux hôtes, ils ont des yeux normaux. Il n'y a donc pas action de l'implant sur l'hôte.

*Discussion et conclusions.* — De ces trois séries d'expériences, on doit conclure que les trois moyens essayés ne peuvent nous apporter la preuve que le milieu intérieur des larves *Bar* diffère du milieu intérieur *sauvage* par l'absence du principe que l'on a trouvé dans l'extrait. Il semble même, à considérer les essais d'extraits préparés à partir des larves de *Drosophila*, que l'on puisse trouver ce principe dans les deux milieux.

Evidemment, et c'est là l'explication la plus immédiate, on peut penser que ce qui distingue les individus *Bar* des individus *sauvages*, est tout autre chose que la présence ou l'absence d'un principe intervenant dans le comportement de l'œil. On peut, en traitant les larves *Bar* ou *sauvages* pour en tirer un extrait analogue à celui de *Calliphora*, fabriquer ou introduire un corps qui n'a rien de commun avec ce que les larves ont apporté, et qui agit ensuite en augmentant la taille de l'œil.

Cette explication serait la plus vraisemblable si de nombreux faits ne venaient y apporter de sérieuses restrictions. En effet j'ai montré combien nombreux étaient les procédés qui permettent de faire varier la taille de l'œil *Bar*, en dehors de l'action de l'extrait de *Calliphora*. J'ai insisté à cette occasion sur la relation qui se retrouve presque constamment entre une modification de la taille de l'œil et un changement simultané du métabolisme général des larves. Ce changement n'est pas toujours mis en évidence, mais on peut dire qu'il existe toujours. Quand on fait varier la composition de l'atmosphère où vivent les larves, quand la température ambiante monte ou descend, il faut bien admettre que ces facteurs n'agissent pas seulement sur l'œil, mais aussi sur toute la larve. De même quand la larve jeune, la taille de l'œil de la mouche est augmentée : or l'on sait toutes les transformations physiologiques, dégradations et reconstructions, qu'un tel état entraîne. BODENSTEIN (1939) dans le travail dont j'ai déjà parlé, arrive, après ses expériences de transplantation de disques oculaires et de jeune de larves *Bar*, à cette conclusion que le traitement utilisé pour allonger ou raccourcir la vie larvaire affecte le développement général de l'organisme.

Il y a donc, chaque fois que les individus *Bar* sont placés dans des conditions différentes des conditions normales (j'appelle conditions normales, un milieu suffisamment nutritif, dans l'air, à 25°) variation du nombre de facettes, et, en même temps, modification de la vie de la larve.

Toutes mes expériences antérieures montrent d'autre part que, dans des conditions normales, l'extrait provoque également des variations du nombre des facettes.

Le rapprochement de ces deux conclusions s'impose, et je crois que ce n'est pas dépasser les faits que de dire que tous ces phénomènes ont le même mécanisme : l'extrait apporte un principe actif et diffusible, les autres facteurs conduisent les larves à former ce principe quant les conditions sont anormales.

Il y a lieu ici de rappeler les résultats des études portant sur le mutant *vermilion* de la *Drosophile*. EPHRUSSI, BEADLE et leurs collaborateurs sont arrivés à interpréter ainsi le déterminisme de la pigmentation chez ce mutant : la mutation *vermilion*, qui donne aux yeux des mouches une couleur différente du type sauvage, est caractérisée par l'absence, dans les individus portant le gène *vermilion*, d'une substance diffusible, substance  $v^+$  (ou hormone  $v^+$ ), présente chez le type sauvage. Le fait de fournir la substance  $v^+$  (injection, ingestion, implantation) à des mouches *vermilion*, leur permet de former du pigment du type sauvage, donc les transforme en  $v^+$ . Mais, placées dans certaines conditions (jeûne en particulier), les larves *vermilion* deviennent capables de former par leurs propres moyens la substance  $v^+$  qui leur manquait, et de l'utiliser à transformer leur pigment de  $v$  en  $v^+$ . Cette substance  $v^+$  a été isolée : on la connaît maintenant à l'état pur, on a établi sa formule chimique.

On ne peut pas ne pas être frappé des analogies qui existent entre le cas *vermilion* et le cas *Bar*. Certes, il y a des différences importantes, en particulier dans la répartition des deux principes, telle que l'indiquent les expériences de transplantation. Cependant, il n'en reste pas moins vrai que, placées dans des conditions anormales, les larves *Bar* deviennent capables de donner des mouches dont l'œil présente une taille plus grande que la taille *Bar* normale. On peut penser que ces larves ont acquis alors la possibilité de fabriquer le principe actif, et de l'utiliser pour changer le comportement de leur œil. D'ailleurs, les larves sauvages elles-mêmes sont affectées, quoique en proportion beaucoup moindre, par des facteurs tels que la température : MARGOLIS et ROBERTSON (1937) ont montré que cette influence existe, durant une période d'action de la température déterminée. Cela indiquerait que le principe actif est bien présent chez le type sauvage, et que sa quantité formée peut varier suivant les conditions.

Mais alors, comment expliquer que, par aucun des trois moyens essayés, on n'ait pu mettre en évidence la présence de ce principe chez le type sauvage et son absence chez *Bar*. C'est que, sans doute, le principe est intimement lié à tel ou tel organe qui le fabrique au profit de l'œil, mais qui n'est pas capable de le libérer dans la circulation générale des larves. EPHRUSSI et CHEVAIS (1938) ont signalé que, dans le cas de la substance  $v^+$ , il existe ce qu'ils ont appelé un « effet de priorité » : un organisme, capable de produire la substance  $v^+$ , ne devient capable de la libérer que si ses propres besoins ont été déjà convertis. Il y a priorité de l'utilisation par l'organisme producteur, sur la libération. Si nous appliquons cette loi au cas de *Bar*, on comprend pourquoi la lymphe des larves sauvages ne contient pas le principe actif *Bar* ; l'œil sauvage a besoin, pour son propre

développement de la totalité du principe fourni par la larve ; aucun excès n'est donc libéré dans la lymphe. De même, quand un disque *Bar* est implanté dans une larve *sauvage*, il ne trouve pas trace utilisable par lui de ce principe dans le corps de l'hôte. Quant à l'œil *sauvage* implanté dans une larve *Bar*, il n'a à sa disposition que la quantité de principe qu'il apporte lui-même : sans doute cette quantité est-elle un peu trop faible, puisqu'il n'arrive pas à former le nombre de facettes qu'il possède habituellement. Implanté dans une larve *sauvage*, il en est de même, puisque la lymphe ne contient pas d'excès libéré et utilisable de principe actif.

Cette hypothèse se trouve vérifiée si on fournit à l'hôte une certaine quantité de principe, en l'élevant sur un milieu contenant de l'extrait de *Calliphora*. Pour cela, les implantations *Bar* dans *sauvage* et *Bar* dans *Bar* sont recommencées, dans les mêmes conditions que précédemment, à ceci près que, l'opération terminée, les hôtes sont placés sur du milieu II, contenant 15 o/o d'extrait purifié par adsorption. Les résultats sont les suivants :

| Implants                     |         |             |  | Hôtes   |             |
|------------------------------|---------|-------------|--|---------|-------------|
|                              |         |             |  |         |             |
| <i>B</i> dans + . . .        | $n = 7$ | $m = 301,8$ |  | $n = 9$ | $m = 698,7$ |
| <i>B</i> dans <i>B</i> . . . | $n = 6$ | $m = 161,3$ |  | $n = 9$ | $m = 211,8$ |

On voit que, dans ce cas, l'hôte *sauvage* est capable de fournir du principe à l'implant *Bar*, lui-même n'en ayant pas besoin, puisque ce qu'il produit suffit à couvrir sa propre utilisation. Quant à l'hôte *Bar*, il prend pour lui une partie du principe trouvé dans le milieu, mais on cède aussi à l'implant. Ce dernier fait montre que, lorsque le principe provient de l'extérieur, l'effet de priorité ne s'applique pas toujours intégralement.

Ces résultats confirment l'hypothèse d'après laquelle, si les implants *Bar* dans *sauvage* non traité ne sont pas modifiés, c'est qu'il n'existe pas de principe utilisable par eux dans le corps des larves *sauvages* ; car, si on supplée artificiellement à cette absence, les implants sont augmentés. D'autre part, ils montrent, comme je le disais plus haut, que les milieux *sauvages* et *Bar* ne se distinguent que du point de vue de la quantité de principe utilisable par les yeux et présente dans le corps des larves. Dans l'un et l'autre cas, le principe n'est libéré dans la circulation générale que s'il existe en excès. A ce moment, un œil implanté peut en profiter.

Enfin, lorsqu'on prépare un extrait de larves *Bar* ou *sauvage*, on libère le principe actif, parce que, dans ce cas, c'est la totalité de l'organisme qui est traité, comprenant donc la source du principe.

Et l'on arrive à cette conclusion qu'il existe dans la larve *sauvage* une source de principe actif, agissant sur l'œil pour l'amener à sa taille normale. Elle ne forme que tout juste assez de principe pour couvrir les besoins de l'œil. Chez la larve *Bar*, cette source existe aussi, mais elle ne fabrique qu'une quantité très faible du principe. Certaines conditions peuvent faire que cette quantité varie, dans un sens ou dans l'autre : ces conditions sont régies par des facteurs extrinsèques (température, atmosphère, défaut de nourriture) ou intrinsèques (nombre de gènes *Bar*, présence d'autres gènes). On peut compenser le manque partiel de principe actif en fournissant ce principe soit *per os*, soit par injection.

Ce que j'ai appelé la « résistance » de la mutation *Bar* n'est alors que cette propriété des individus portant le gène *Bar* de réduire la quantité du principe formé. C'est bien une action négative, puisque le *type sauvage* élabore ce qui est nécessaire au développement normal de l'œil. On peut donner une valeur numérique à cette résistance, valeur variable suivant les conditions.

Etant données ces conclusions, je pense que, par analogie avec les autres cas déjà connus où un gène agit par l'intermédiaire d'un principe diffusible, on peut appeler ici le principe actif présent dans l'extrait de *Calliphora* la « substance  $B^+$  ». C'est sous ce nom que je le désignerai dorénavant.

Comme je l'ai montré dans « l'Historique » de ce mémoire, plusieurs résultats conduisaient à penser que la substance  $v^+$  et la « substance formatrice de facettes » dont on supposait l'existence, avaient des analogies chimiques. D'autre part, CHEVAIS, EPHRUSSI et STEINBERG (1938), par des expériences combinées d'ingestion et de transplantation, avaient trouvé que la taille réduite de l'œil *Bar* ne pouvait expliquer sa déficience en substance  $v^+$ , suggérant ainsi que l'identité chimique entre les deux substances n'était pas totale. Depuis ces expériences, la nature chimique de la substance  $v^+$  a été précisée. Il était donc nécessaire de chercher si cette analogie entre la substance  $v^+$  et la substance  $B^+$  se maintenait. KHOUVINE, EPHRUSSI et CHEVAIS (1938) ont montré que les milieux nutritifs à base de tryptophane fournissent la substance  $v^+$  aux larves qui en sont dépourvues. Ces mêmes milieux, sur lesquels j'avais repiqué des larves *Bar*, n'ont provoqué aucune augmentation de la taille de l'œil par rapport à des larves élevées sur du milieu identique dépourvu de tryptophane. D'autre part, la substance cristallisée par TATUM et BEADLE (1940) injectée en solution à des larves *Bar* de 40 heures, n'a apporté aucune modification du nombre de facettes. Ces deux résultats montrent que les deux substances ne sont pas chimiquement identiques mais que l'extrait de *Calliphora* les contient simultanément.

Il reste à voir maintenant comment la substance  $B^+$  agit au cours du développement du disque imaginal de l'œil, et par quel organe elle est fabriquée. C'est ce que je vais étudier dans la seconde partie de cet exposé.

---

## DEUXIÈME PARTIE

### DÉVELOPPEMENT DE L'ŒIL *BAR*

---

#### CHAPITRE PREMIER

##### DÉVELOPPEMENT LARVAIRE DU DISQUE IMAGINAL

La première partie de cet exposé a montré comment se traduisait l'action de l'extrait de *Calliphora* sur la taille de l'œil des mouches. Par un traitement approprié des larves, on provoque une augmentation plus ou moins forte du nombre de facettes portées par l'œil. Entre autres conclusions, on a vu que le traitement doit intervenir durant une certaine période de la vie larvaire. S'il a lieu en dehors de cette période, l'action de l'extrait est nulle. Il semble donc que ce soit au cours de la vie larvaire qu'interviennent les processus qui déterminent la taille définitive de l'œil. L'étude du développement larvaire du disque imaginal de l'œil pourra peut-être, dès lors, nous fournir d'utiles renseignements, capables de nous aider à interpréter les phénomènes qui conduisent l'œil de mouches traitées par l'extrait à augmenter de taille.

Le disque imaginal oculaire de la *Drosophila* est un amas de cellules, de forme déterminée, localisé entre la mâchoire chitineuse de la larve et le cerveau constitué par deux ganglions cérébroïdes et un bulbe. Il provient, de même que le disque antennaire, auquel il est étroitement soudé, de l'invagination d'un sac frontal symétrique. Cette invagination se produit durant le premier jour de la vie larvaire, mais il faut attendre le début du second jour pour distinguer les deux disques, oculaire et antennaire. A la fin de ce second jour, on identifie déjà facilement les différentes parties du complexe céphalique constitué par les deux disques antennaires attachés à la mâchoire, et les deux disques oculaires, soudés chacun à l'un des disques antennaires et reliés par les futurs nerfs optiques aux ganglions cérébroïdes (voir fig. 19, I). Entre leur apparition et la pupaison, les disques augmentent de taille, et chaque disque oculaire prend la forme d'une cupule coiffant le ganglion cérébroïde auquel il est rattaché (fig. 19, II et III).

Ce développement est caractéristique aussi bien du disque *sauvage* que des disques de *Bar* ou d'autres mutants intéressant l'œil, tout au moins dans ses grandes lignes. Si l'on veut saisir les différences qui peuvent exister

cependant entre le *type sauvage* et *Bar*, il faut examiner le comportement des disques d'une manière plus précise.

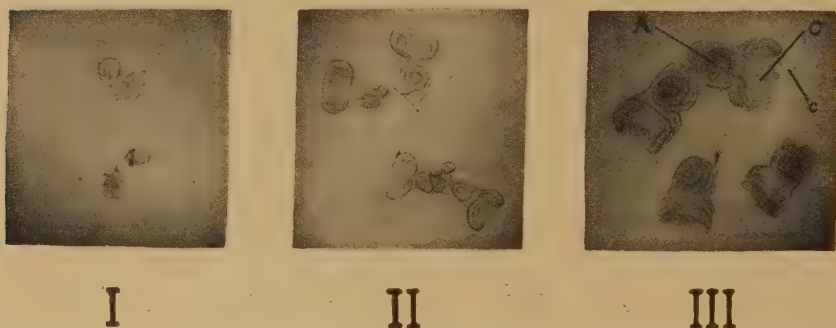


Fig. 19. — Disques imaginaux oculaires-antennaires *sauvage* (paire supérieure) et *Bar* (paire inférieure).

- I : disques de 48 heures.
- II : disques de 72 heures.
- III : disques de 96 heures.
- O : partie oculaire.
- A : partie antennaire.
- c : connection entre la partie oculaire et le ganglion.

*Structure du disque.* — KRAJKA (1924) étudiant la structure du disque *sauvage* depuis l'éclosion de la larve jusqu'à celle de la mouche, note qu'à partir du quatrième jour de vie larvaire les cellules se disposent par groupes de 10 comprenant 4 cellules terminales et 6 cellules basales.

Ces groupes seraient les rudiments des ommatidies dont le nombre serait ainsi déterminé dès ce stade. Mais c'est seulement au cours de la pupaison que se ferait la transformation de ces groupes en ommatidies organisées.

ENZMANN et HASKINS (1938) ont examiné comment croît le disque *sauvage* au cours de la vie larvaire. Ils constatent que ses dimensions augmentent d'abord très rapidement, puis que cette augmentation se ralentit quand la larve a atteint environ 40 heures (après la ponte). Peu après, à environ 70 heures, il semble que le disque soit parvenu à un palier dans son développement, et que ses dimensions ne varient plus jusqu'à la pupaison. D'autre part, ces auteurs comptent, au cours de la croissance du disque, le nombre des « éléments » qui y sont contenus. Ce nombre passe de 15 environ (au moment où l'observation commence à être possible) à 600 environ, quand les dimensions du disque sont stabilisées. Il reste ensuite constant. Naturellement, on a tendance à penser que ces « éléments » sont les futures ommatidies. Malheureusement, ENZMANN et HASKINS ne donnent pas de précision à ce sujet et la description de ces « éléments » ne figure pas dans leur mémoire. De plus, si vraiment ce chiffre de 600 est atteint 70 heures après la ponte (ce qui donne 52 heures après l'éclosion, pour le stock utilisé par ces auteurs), on ne voit pas à quoi ce stade correspondrait, comparé avec les données sur la période d'action de la température et de l'extrait de *Calliphora*.

STEINBERG (1941) a repris cette question du comportement du disque oculaire, et ceci pour le *type sauvage* et pour *Bar*. Il ne retrouve ni les groupes de cellules décrits par KRAFKA, ni les « éléments » comptés par ENZMANN et HASKINS. Il note cependant que jusqu'à 72 heures (à une température de 27°) aucune organisation n'est visible dans le disque oculaire *sauvage* qui ressemble à un disque de patte. Mais à partir de 72 heures, on voit apparaître des formations de 4 cellules disposées en files parallèles (*cell clusters*), et dont le nombre augmente peu à peu. Ces groupes de cellules sont des formations très superficielles.

Chez le disque *Bar*, STEINBERG ne constate rien d'analogue. A 72 heures (à 27°) comme à 96 heures (à 25°) aucune organisation n'est visible. A ces stades, le disque est semblable à ce qu'il était à 40 heures, la taille seule étant modifiée.

On voit donc que ces trois auteurs qui ont étudié la structure du disque imaginal oculaire durant la vie larvaire arrivent à des conclusions différentes. De son côté, STRASBURGER (1935) qui a analysé le développement de la larve dans son ensemble et celui de ses organes, donne du disque des figures sur lesquelles aucune organisation cellulaire n'est visible. Et enfin BODENSTEIN (1938) pense que les ommatidies de l'œil ne sont pas formées avant la pupaison.

Si l'on s'en tient à ces différents travaux, on voit qu'il n'est pas possible de se faire une idée nette de la question. Les oppositions entre les divers auteurs sont trop grandes pour permettre d'interpréter la structure du disque larvaire.

*Surface des disques.* — D'autres auteurs ont étudié, non pas la structure fine des disques, mais seulement les modifications que subit leur taille au cours de la vie de la larve, ou les différences existant entre le *type sauvage* et certains mutants.

CHEN (1929) qui a été le premier à observer les disques imaginaires de la *Drosophile*, mesure la longueur et la surface des disques oculaires du *type sauvage*, et de plusieurs mutants dont *Bar*. Il trouve pour les surfaces des disques portés par les larves mûres (c'est-à-dire juste avant la pupaison) :

|                                    |             |
|------------------------------------|-------------|
| Mâles <i>sauvages</i> . . . . .    | 535 ± 10,14 |
| Femelles <i>sauvages</i> . . . . . | 618 ± 10,53 |
| Mâles <i>Bar</i> . . . . .         | 232 ± 7,82  |
| Femelles <i>Bar</i> . . . . .      | 298 ± 11,29 |

alors que les larves ont la même taille chez le *type sauvage* et chez *Bar*. Cette différence de surface se maintient chez les pupes, et CHEN remarque ainsi qu'aussitôt après la pupaison, la tête des individus *Bar* apparaît comme étant plus petite que celle du *type sauvage*, quoiqu'à cet âge, les facettes ne soient pas encore développées. Pour lui, la surface de l'œil est déterminée à ce moment et le matériel destiné au développement de ses éléments est définitivement mis en place. Il note également que l'on ne constate aucune différence de structure entre *Bar* et *sauvage*, et il dit avoir vu les arrangements signalés par KRAFKA, quoique les figures qu'il donne ne le montrent pas.

MEDVEDEV (1935) étudie la croissance du disque *sauvage* et de certains mutants (ne comprenant pas *Bar*) réduisant la taille de l'œil. Il trouve que la différence entre les surfaces des disques est du même ordre que celle existant entre la taille des yeux des mouches. Cette différence est visible dès le premier jour de la vie larvaire et se maintient durant toute cette période. La vitesse de croissance est identique pour les différents cas.

STEINBERG (1941) a repris cette étude pour le *type sauvage* et pour *Bar*, d'une manière systématique. Il opère à 27° et mesure la surface des disques toutes les 12 heures. Il constate ainsi que, dès 36 heures (c'est-à-dire avant le début de la période d'action de la température), la surface *Bar* est inférieure à la surface *sauvage*. Cette différence subsiste durant toute la vie larvaire, et, dans les deux cas, la vitesse de croissance est identique, considérable au début, plus faible à partir de 60 heures : elle se maintient cependant avec une certaine valeur jusqu'à la pupaison. Voici d'ailleurs les chiffres donnés par STEINBERG (mâles et femelles mélangés) :

|           |     |   |                |              |
|-----------|-----|---|----------------|--------------|
| 36 heures | +   | : | 177,8 ± 4,8    | } +/B = 1,15 |
|           | B : |   | 154,1 ± 4,0    |              |
| 48 heures | +   | : | 543,6 ± 9,1    | } +/B = 1,57 |
|           | B : |   | 345,3 ± 6,7    |              |
| 60 heures | +   | : | 943,4 ± 13,3   | } +/B = 1,24 |
|           | B : |   | 758,3 ± 7,3    |              |
| 72 heures | +   | : | 1.134,0 ± 23,1 | } +/B = 1,31 |
|           | B : |   | 867,6 ± 9,2    |              |
| 84 heures | +   | : | 1.346,3 ± 26,5 | } +/B = 1,42 |
|           | B : |   | 946,9 ± 17,9   |              |

On voit donc que si les auteurs arrivent à des conclusions différentes, et même opposées, lorsqu'ils étudient la structure des disques, ils aboutissent à des résultats identiques quand ils mesurent la surface des disques *sauvages* et de certains mutants : pour eux, la taille définitive de l'œil de la mouche est en corrélation avec la surface du disque imaginal ; cette corrélation est visible très tôt (au cours du premier ou du second jour de vie larvaire) et se maintient durant tout le développement ; d'autre part, la vitesse de croissance est la même chez les différents mutants que chez le *type sauvage*, ce qui laisse supposer que les mutants n'agissent pas en réduisant plus ou moins cette croissance. Comme la différence de taille est manifeste dès que l'observation est possible, on peut penser que c'est au cours de la formation de l'ébauche qu'interviennent les processus conduisant à distinguer les différents mutants entre eux d'une part, et avec le *type sauvage* d'autre part.

Quant à la structure des disques, on a vu qu'il n'était pas possible de tirer une conclusion identique des différents travaux. Dans le dernier en date, celui de STEINBERG, l'auteur a cherché à retrouver ce que les auteurs antérieurs avaient signalé. Il n'a pu en donner confirmation. Il a simplement observé une disposition régulière de groupes de 4 cellules à la surface du disque. L'apparition de ces groupes se ferait progressivement, ce qui

paraît étonnant : en effet, si vraiment les cellules du disque se disposent, à un certain stade, en groupes de quatre, on ne voit pas pourquoi toutes les cellules, provenant d'une même ébauche, ne se grouperaient pas au même moment. Elles sont toutes portées par le même organe, sont très voisines comme origine (cellules sœurs ou « cousines ») ; on est porté à croire alors qu'elles s'organiseront toutes au même stade. De plus, dans *Bar*, où le disque a la même vitesse de croissance et simplement une surface plus faible, ces dispositions superficielles n'apparaissent pas. Or, on sait que le nombre d'ommatidies est déterminé chez *Bar* bien avant que ces groupes de cellules soient apparus chez le *type sauvage*. Cette différence de comportement entre *Bar* et le *type sauvage*, pour un phénomène qui doit être assez voisin dans les deux cas, est inattendue.

---

## CHAPITRE II

### INFLUENCE DE L'EXTRAIT DE *CALLIPHORA* SUR LE DÉVELOPPEMENT DU DISQUE

En raison de l'incertitude qui subsiste après l'examen des travaux que je viens d'analyser, j'ai repris l'étude du développement du disque imaginal oculaire, en comparant ce développement tel qu'il a lieu normalement avec celui qui intervient quand les larves sont élevées sur l'extrait de *Calliphora*. Une partie des conclusions de cette étude a déjà été donnée par ailleurs (CHEVAIS et LECORDIER, 1942).

*Surface des disques.* — Des larves *Bar* et *sauvages* sont recueillies, suivant la technique ordinaire, soit à 0 heure, soit à 40 heures, et divisées en trois lots : ces lots sont repiqués sur du milieu II sans extrait, du milieu II contenant 10 o/o d'extrait purifié, du milieu II contenant 15 o/o d'extrait purifié.

TABEAU 19

| Conc.  | Ages | ♂♂ <i>Bar</i> |          |          |                | ♂♂ <i>Sauvages</i> |          |          |                | S+/S <sub>B</sub> |
|--------|------|---------------|----------|----------|----------------|--------------------|----------|----------|----------------|-------------------|
|        |      | <i>n</i>      | <i>m</i> | <i>n</i> | S <sub>B</sub> | <i>n</i>           | <i>m</i> | <i>n</i> | S <sub>+</sub> |                   |
| T.     |      | 27            | 79,6     | 21       | 159,1 ± 6,5    | 33                 | 653,0    | 18       | 234,4 ± 18,4   | 1,47              |
| 10 o/o | 0    | 16            | 281,5    | 25       | 185,2 ± 6,7    | 25                 | 689,8    | 29       | 241,7 ± 6,5    | 1,31              |
| 10 o/o | 40   | 30            | 278,9    | 25       | 165,6 ± 7,2    | 18                 | 675,1    | 26       | 264,0 ± 9,0    | 1,59              |
| 15 o/o | 0    | 35            | 385,6    | 29       | 164,1 ± 9,4    | 27                 | 667,4    | 30       | 200,3 ± 5,9    | 1,22              |
| 15 o/o | 40   | 9             | 342,2    | 16       | 165,0 ± 9,0    | 17                 | 640,4    | 26       | 221,5 ± 6,7    | 1,34              |

Quand la moitié environ des larves de chaque lot est déjà pupée ou pré-pupée, les larves restantes sont séparées en deux fractions : l'une sera gardée jusqu'à l'éclosion des mouches et les ommatidies seront comptées ; l'autre fournira les disques à mesurer. Les disques sont disséqués dans le Ringer, montés entre lame et lamelle (ce qui supprime leur courbure sans modifier leur surface) et projetés au banc d'Edinger. Le grossissement ainsi réalisé est de 236 fois, ce qui permet de mesurer directement la surface au planimètre. Le disque de l'antenne étant soudé au disque de l'œil est projeté en même temps, mais seule la surface oculaire est mesurée. La figure 19, III, montre une paire de disques *sauvages* et une paire de disques *Bar* préle-

vées sur des larves des lots sans extrait. Le tableau 19 donne les résultats pour les larves mâles (<sup>1</sup>).

On constate les faits suivants :

1) L'effet de l'extrait de *Calliphora* se retrouve aussi bien pour les larves *Bar* repiquées à 40 heures que pour celles repiquées à 0 heure. Mais cet effet est nul sur les larves *sauvages*. Les mouches issues de celles-ci ont un œil *sauvage* normal, n'ayant subi aucune modification de taille.

2) La surface des disques *sauvages* est nettement plus grande que celle des disques *Bar*. Si on calcule le rapport  $+/B$  pour chaque lot, on constate que la valeur de ce rapport oscille de 1,22 à 1,59, soit dans des limites faibles et voisines de celles trouvées par les autres auteurs.

3) Dans tous les lots, qu'ils soient élevés sur du milieu sans extrait ou sur du milieu contenant de l'extrait, la surface reste constante. Ceci était à prévoir dans le cas du *type sauvage*, où l'extrait n'a aucune action sur la taille de l'œil. Mais cette constance de la surface est importante à noter pour les larves *Bar*. En effet les yeux *Bar* subissent un accroissement de taille atteignant presque 5 fois la valeur initiale dans le cas de l'extrait à 15 o/o, et cependant les disques, qui doivent donner des yeux aussi modifiés ont une surface égale à celle des disques témoins. Il y a toute raison de penser que la surface des disques de larves traitées au maximum (c'est-à-dire celles dont les mouches ont des yeux aussi grands que le *type sauvage*) n'aurait pas été plus affectée.

*Nombre de cellules et structure des disques.* — Cette étude a porté sur des disques de larves *sauvages* et *Bar* élevées sur du milieu standard, et sur des disques de larves *Bar* élevées, à partir de leur éclosion, sur du milieu II contenant 15 o/o d'extrait. Une partie des larves est gardée ainsi jusqu'à la pupaison et fournit les mouches dont le nombre d'ommatidies est compté. Les larves à étudier sont prélevées à différents âges, et fixées de 5 à 10 minutes au Carnoy à 60°, puis 10 minutes au Carnoy froid. Elles sont colorées *in toto* au Feulgen jusqu'à ce que l'on distingue par transparence le cerveau coloré en rose. Les inclusions sont faites à la paraffine, les coupes à 7,5 et 10  $\mu$ . Pour chaque coupe intéressant les disques un dessin est fait à la chambre claire et les noyaux sont comptés indépendamment pour chacun des disques, droit et gauche. On prend ensuite la moyenne des deux chiffres trouvés (qui sont en général très voisins) et les moyennes de toutes les coupes intéressant une même larve sont additionnées. Le nombre de cellules ainsi déterminé comprend l'ensemble œil-antenne. Si, en effet, on peut distinguer l'œil de l'antenne sur un disque prélevé chez une larve (et cela n'est d'ailleurs possible que sur des larves âgées d'au moins 2 jours), dans les coupes cette distinction n'est plus possible, car le disque est alors plus ou moins contourné et replié sur lui-même. Comme l'antenne est identique dans le *type sauvage* et dans *Bar*, il n'y a pas lieu de penser que les disques antennaires soient différents. C'est ce qu'a d'ailleurs montré CHEN. J'ai, de plus, mesuré quelques surfaces antennaires

(<sup>1</sup>) Avec le même grossissement, un carré de 0 mm. 5 de côté donne 1.350 au planimètre.

*sauvages* et *Bar*, et je n'ai trouvé aucun écart. Donc les variations entre le *type sauvage* et *Bar*, que l'on pourra constater dans le nombre de cellules de l'ensemble œil-antenne ou dans la structure des disques, ne peuvent être attribuées qu'aux différences existant entre les disques oculaires *sauvage* et *Bar*.

Les premières observations portent sur des larves âgées de 24 heures; c'est le stade le plus précoce auquel il soit possible de reconnaître avec certitude le disque. Les dernières portent sur des larves prélevées dans des lots où la moitié au moins des individus étaient pupés ou prépupés.

Dans les résultats donnés par CHEVAIS et LECORDIER, les larves *Bar*, élevées sur du milieu contenant de l'extrait de *Calliphora*, avaient subi un retard de 24 heures environ dans leur développement. Ainsi que je l'ai montré dans la première partie de cet exposé, il est possible maintenant de faire ingérer aux larves des doses assez fortes d'extrait sans que leur développement général en souffre, par l'emploi de milieux suffisamment nutritifs par eux-mêmes et d'extrait purifié. Aussi l'étude de ces larves traitées a été reprise et j'ai pu alors obtenir un lot en tous points identique à celui des larves non traitées, composition du milieu mise à part.

Les résultats de ces observations sont fournis d'une part dans le tableau 20 et la figure 20 qui donnent le nombre de cellules pour les trois lots étudiés à différents âges, et d'autre part dans la planche I qui montre les disques *sauvages* et *Bar* à des stades variés.

De l'examen du tableau et de la courbe, il ressort que :

1) Dans les trois cas les courbes sont parallèles, ce qui prouve que la vitesse de croissance des disques y est la même à des âges identiques.

2) Il existe un décalage entre le nombre de cellules du disque *sauvage* et celui du disque *Bar* non traité. Ce décalage, au profit du disque *sauvage*, subsiste durant toute la vie larvaire. Au premier stade étudié, c'est-à-dire à 24 heures, le disque *sauvage* a 24 cellules de plus que le disque *Bar*. Cette différence atteint 600 cellules au moment de la pupaison. Comme il n'est pas possible, en général, de distinguer la partie antennaire de la partie oculaire, on ne saurait dire si le rapport du nombre de cellules (qui semble rester constant d'après la courbe) est égal à celui des surfaces. Cependant, dans les quelques cas où on a pu évaluer *grosso modo* le nombre de cellules de l'antenne, le rapport  $+/B$  était égal à 1,3 environ.

3) Ce rapport est très voisin de celui donné ici dans la mesure des surfaces, et de ceux fournis par les auteurs qui ont également mesuré et comparé les surfaces *sauvage* et *Bar*. D'ailleurs, si on compte, dans des portions de disque de même surface, le nombre des noyaux, on trouve que la densité cellulaire reste constante durant tout le développement et qu'elle est égale chez le *type sauvage* et chez *Bar*. Il est donc permis de supposer que, si l'on pouvait observer le nombre réel des cellules de la partie oculaire, on trouverait le même rapport pour les surfaces et pour le nombre des cellules. Cette constance de la densité cellulaire montre aussi que les cellules gardent la même taille au cours du développement du disque, et que seul leur nombre se modifie.

4) Il n'existe pas de différence appréciable entre le nombre de cellules des disques *Bar* non traités et celui des disques *Bar* traités par l'extrait. En

TABLEAU 20

| Ages | +       | B       | B traités |
|------|---------|---------|-----------|
| 24   | 70,3    | 46,4    | 60,1      |
| 27   | 136,8   | 91,2    | 72,9      |
| 30   | 159,6   | 150,2   | 129,8     |
| 36   | 373,4   |         |           |
| 40   | 534,2   |         | 370,2     |
| 44   | 649,7   | 486,2   |           |
| 48   | 1 249,8 | 824,1   | 833,6     |
| 54   | 1 360,2 | 1 079,7 |           |
| 66   | 3 228,6 | 2 304,4 | 2 432,6   |
| 72   | 3 410,4 | 2 609,5 | 2 774,2   |
| 74   |         |         | 2 899,6   |
| 96   | 5 617,2 | 5 089,7 | 4 901,2   |

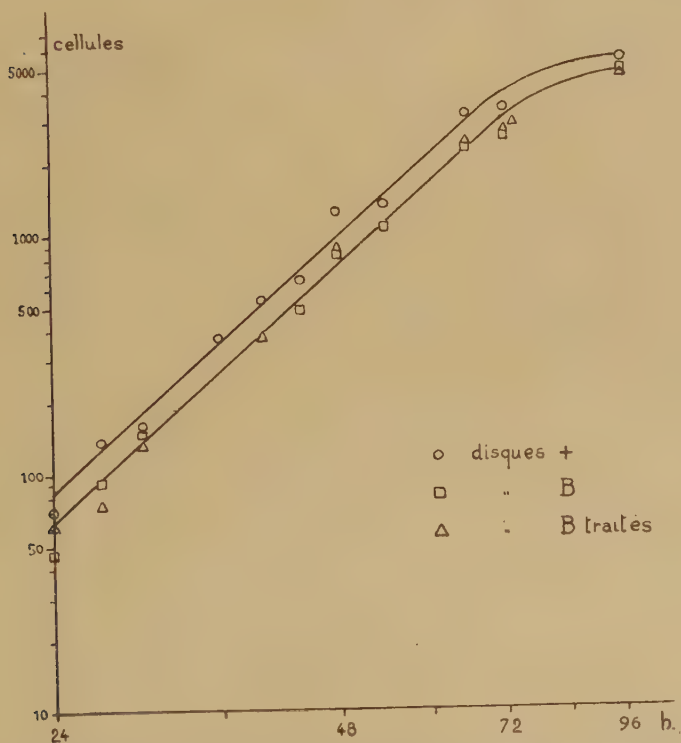


Fig. 20. — Nombre de cellules des disques en fonction de l'âge des larves. Coordonnées logarithmiques. Pour la clarté des courbes, le module des abscisses est quatre fois celui des ordonnées.

particulier, dans les larves âgées, les chiffres sont très voisins. Ceci est d'ailleurs logique, puisque ni la surface, ni la densité cellulaire ne sont affectées par la présence de l'extrait. On retrouve donc nécessairement comme nombre final de cellules le même chiffre dans les deux cas.

De l'examen des dessins de la planche I, il ressort que les disques sont absolument identiques, à la taille près, chez le *type sauvage* et chez *Bar*. Ils sont formés de cellules beaucoup plus petites que celles des autres organes du corps, et dans lesquelles il est possible d'observer de nombreuses mitoses.

Les autres disques visibles (ailes, pattes) ont un aspect tout à fait semblable aux disques oculaire-antennaire. Les cellules y ont la même taille et la même disposition. Même dans les larves du dernier stade, il n'est pas possible de reconnaître une organisation de ces cellules. Dans certains cas, suivant l'orientation du disque dans la coupe, on voit, chez les larves âgées, les cellules les plus périphériques disposées en files, courtes et parallèles. Mais cette disposition, qui est loin d'être générale, se trouve aussi bien chez les disques des ailes ou des pattes que chez celui de l'œil. Elle n'indique donc pas une organisation des cellules destinées à former les ommatidies, mais plus certainement elle est la conséquence d'une orientation particulière du tissu à cet endroit.

Je n'ai pas représenté, sur la planche I, de coupes de larves *Bar* traitées par l'extrait. On retrouve en effet chez ces larves, la même disposition et la même forme que dans les larves *Bar* normales qui figurent sur la planche.

*Discussion et conclusions.* — Ces observations confirment donc les résultats déjà indiqués par les auteurs et montrent que la mutation *Bar* réduit, d'une manière sensible, la taille du disque imaginal. Cette réduction est visible dès que le disque est individualisé, c'est-à-dire dès que son développement propre commence. Une première constatation importante à noter est la différence qui existe entre le rapport des surfaces  $+/B$  et le rapport du nombre des ommatidies  $+/B$ . Le premier est égal à 1,4 environ, alors que le second est de 8,2 pour les mêmes individus. On voit donc que la réduction de taille du disque ne suffit pas, et de beaucoup, à expliquer celle de l'œil. Certes, ce que l'on nomme « disque oculaire », ne forme pas que l'œil. Quand on implante dans une larve un complexe céphalique entier, c'est-à-dire les 2 disques antennaires, les 2 disques oculaires et le cerveau, l'implant développe une tête complète. Les disques ont donc fourni non seulement le matériel nécessaire à la constitution de l'œil et de l'antenne, mais aussi celui qui donne la paroi de la tête et les centres nerveux. Par conséquent, si l'on voulait comparer exactement les ébauches ne donnant que du tissu oculaire *Bar* ou du tissu oculaire *sauvage* il faudrait faire abstraction de ce qui, dans le disque oculaire, a une autre destinée que la formation des ommatidies. Cette abstraction n'est pas réalisable. Et nous devons donc admettre deux possibilités : ou bien la valeur du rapport  $+/B$  est diminuée par la présence de ce matériel extra-oculaire, ou bien tout le tissu imaginal oculaire n'est pas appelé à se transformer en ommatidies, une partie étant inutile à cette destinée.

En réalité, ces deux possibilités peuvent coexister, puisque d'une part

nous sommes sûrs qu'une partie du disque fournit autre chose que les ommatidies (ne serait-ce que le ganglion optique) et que, d'autre part, deux disques de même surface, de même nombre de cellules, peuvent arriver à constituer des yeux de taille très différente. Cette absence de corrélation entre la taille du disque et la taille de l'œil est des plus significative. Elle indique clairement que toutes les cellules du disque n'ont pas la même destinée. Au cours de la différenciation pupale, il se fera une discrimination entre les cellules, sans que rien, au cours de la vie larvaire, n'indique comment elle doit se faire et quel matériel elle intéresse.

Ceci est confirmé par le fait que le nombre de cellules auquel nous arrivons, en fin de développement larvaire, ne comporte aucune correspondance avec le nombre des ommatidies. Sur ce nombre de 5.600 par exemple, chez le *type sauvage*, il faut déjà prélever ce qui est à l'origine de l'antenne et du ganglion optique, en admettant qu'il n'y ait pas d'autres tissus à y incorporer. Or une ommatidie complète comprend 18 cellules (CHEVAIS 1937), non comprise la membrane basale. Pour un œil de 650 facettes, cela fait déjà près de 12.000 cellules, nombre auquel il faut ajouter les tissus antennaire et nerveux. Il est donc complètement impossible de vouloir trouver dans le disque des ommatidies en place, et même des ébauches formées de groupes de cellules. Ce n'est que plus tard, quand le disque poursuit son développement, au delà de la prépupaison, que le matériel pourra s'individualiser, après une prolifération intense et rapide.

On ne voit pas d'ailleurs comment, à supposer que des rudiments d'ommatidies soient en place, on pourrait expliquer que des mouches ayant des nombres de facettes aussi différents que *Bar* témoins et *Bar* traitées, aient eu des disques larvaires de même surface, de même structure et à nombre de cellules identique. Même si ces ébauches ne contenaient que 4 cellules, cela devrait faire une différence de :  $(385 \times 4) - (80 \times 4) = 1.200$  cellules, sur un total de 5.000 cellules. La proportion est trop forte pour qu'elle puisse passer inaperçue, même en ne considérant que la surface.

Cette étude a mis en évidence un autre fait qu'il est intéressant de rapprocher des conclusions tirées de la première partie. Les mouches *sauvages* élevées en présence de substance  $B^+$  ne subissent aucun accroissement de la taille de leur œil. Or je suis arrivé à cette conclusion que l'œil *Bar* avait besoin de la substance  $B^+$  pour arriver à une taille égale à celle du *type sauvage*. La quantité qu'il reçoit normalement est trop faible, et il n'en trouve un complément que dans l'extrait de *Calliphora*, ou lors de circonstances particulières. Les expériences de transplantation ont montré d'autre part que l'œil *sauvage*, en milieu *sauvage*, reçoit assez de cette substance pour avoir un développement normal. Ceci se trouve confirmé par la constatation qu'un excès de substance  $B^+$  est sans action sur lui.

Pour me résumer, je dirai que la taille du disque imaginal oculaire dépend de la constitution génétique de l'individu qui le porte. Elle ne peut être modifiée par un apport de substance  $B^+$ . Celle-ci n'est cependant pas inactive. Elle permet au disque, quand cela est potentiellement possible, de subir un changement de destinée considérable, qui ne se traduit par rien de visible au cours de la vie larvaire, mais qui deviendra flagrant lors de la pupaison.

## CHAPITRE III

### DISCUSSION DES HYPOTHÈSES FORMULÉES POUR INTERPRÉTER LES VARIATIONS DU NOMBRE DE FACETTES CHEZ LE MUTANT *Bar*

Parmi les auteurs qui ont poursuivi des recherches sur la mutation *Bar*, beaucoup ont, dans leurs conclusions, donné des interprétations de leurs résultats et des résultats antérieurs. La plupart de ces hypothèses ont comme point de départ les études sur l'action de la température, car ce fut longtemps le moyen le plus facile et le plus efficace d'apporter des variations dans la taille de l'œil. Comme cette action de la température sur l'œil s'accompagne de modifications dans la durée de la vie larvaire, et comme la période d'action de la température est d'une longueur variable aux différentes températures, il est normal que beaucoup de ces hypothèses fassent intervenir des questions de temps, de durée de processus, de vitesse de réaction. Certains auteurs ont même pris en considération la vitesse de croissance, la rapidité des divisions à l'intérieur du disque, et ont étayé leurs théories sur les différences qui peuvent exister à ce sujet, entre le *type sauvage* et *Bar*. Cette interprétation ne s'appuyait sur rien de précis, puisque les auteurs n'avaient pas comparé la croissance du disque chez le *type sauvage* et chez *Bar*. Les résultats que j'ai rapportés au chapitre précédent montrent que l'on ne saurait faire intervenir une vitesse de croissance différente pour distinguer le comportement de *Bar* de celui du *type sauvage*. C'est pourquoi les théories qui se basaient sur l'existence de ce facteur distinctif sont aujourd'hui discutables. Je commencerai par les analyser, pour en arriver ensuite à celles qui n'en tiennent pas compte.

HERSCH (1927 et 1928) après une étude de l'action de la température sur les différentes parties de l'œil *Bar*, et dans les cas de croisements réciproques, pense que les gènes qui affectent la taille de l'œil interviennent en modifiant la croissance dans le zygote. Puisque des femelles hétérozygotes  $B/+$ , provenant soit du croisement (femelles  $B$ )  $\times$  (mâles  $+$ ), soit du croisement (femelles  $+$ )  $\times$  (mâles  $B$ ), n'ont pas la même réaction à la température, c'est qu'il existe un facteur « prézygotique » qui agit au même titre que la constitution génétique des stocks. La température modifierait alors la croissance du zygote, influencé par ce facteur et par les gènes. Au moment où débute la période pendant laquelle on peut agir par la température, un certain nombre de cellules commencent à entrer en mitose (HERSCH, 1934 et 1938). Cette croissance se ferait à une vitesse différente chez *Bar* et chez le *type sauvage*, ce qui conduit l'auteur à considérer *Bar* comme étant le résultat d'un « nanisme » localisé, donc d'une agénèse, et non comme provenant d'une atrophie ou d'une autolyse. Si, comme cela se passe dans les

mosaïques provoquées par le gène *Minute*, il y a perte du caractère *Bar*, les cellules *sauvages* se divisent plus rapidement. Cette perte de *Bar* doit, pour être efficace, se produire avant le moment où cette agénèse entre en jeu.

La théorie de *HERSH* a été formulée à la suite d'une étude surtout mathématique des phénomènes qui interviennent dans le déterminisme de la taille de l'œil. L'auteur n'a pas vérifié son hypothèse par un examen du disque *Bar*, et les résultats sur les variations de surface de celui-ci n'ont été donnés qu'ultérieurement. En réalité, le gène *Bar* provoque bien une réduction du disque. Dans ce sens, il y a vérification de la théorie de *HERSH*. Mais le processus que cet auteur invoque, à savoir une croissance à vitesse réduite et durant la période d'action de la température, ne se trouve pas vérifié par l'examen des disques. Il y a bien une différence de taille entre le *type sauvage* et *Bar*, mais qui ne peut être imputée à une différence dans la vitesse de croissance. De plus, le nanisme de *HERSH* et la réduction de surface du disque ne peuvent être comparés dans tous les cas : en effet celle-ci peut s'accompagner de nombres de facettes très variables, alors que *HERSH* pensait trouver dans ce nanisme des disques la cause de la réduction de taille de l'œil.

*HERSH* et de *MARINIS* (1938) étudiant les chiffres obtenus pour les mosaïques provoquées par le gène *Minute* (voir p. 12), arrivent à une conclusion un peu différente de celle proposée antérieurement par *HERSH*. Pour eux, le gène *Bar* n'agit pas seulement pendant la période d'action de la température, mais avant celle-ci, et même avant l'apparition de la cellule initiale de l'œil : en effet, un œil entièrement blanc (*w*) doit avoir perdu tous les chromosomes *MnB*, et posséder alors 700 facettes ; or il n'y en a que 380 ; puis-qu'il est *white*, c'est que la perte a eu lieu au plus tard à la formation de la première ébauche de l'œil.

Pour que cette conclusion soit valable, il faut admettre que la présence du gène *Bar* empêche la transformation de tissu en ommatidies, de même que le gène *white* arrête la formation du pigment *type sauvage*. Or, rien ne nous permet de poser un tel principe : la destinée d'une cellule de l'œil ne semble pas sous la dépendance exclusive de son propre gène *Bar* ou de son alléomorphe normal ; l'organisme entier intervient, sinon on ne pourrait comprendre qu'il existe des facettes dans les mouches *Bar* et que le nombre en soit variable. Le gène *Bar* agit donc bien sur le disque, en ce sens qu'il en réduit la surface, sans en modifier la croissance, mais cette action n'est pas définitive sur la taille de l'œil.

*HUXLEY* (1935) reprenant également l'étude des résultats de *STURTEVANT*, sur les mosaïques, ne retient pas l'explication qu'en donne celui-ci (voir p. 11). Pour lui, il y aurait non pas induction d'un tissu génétiquement *non-Bar* sur un tissu *Bar*, mais influence d'un tissu à croissance rapide sur un tissu à croissance lente. Ce qui distinguerait alors *Bar* du *type sauvage*, c'est sa croissance différente au cours de la vie larvaire, avant comme pendant la période d'action de la température.

Les restrictions apportées aux conclusions de *HERSH* sont applicables également aux conclusions de *HUXLEY*.

Dans cette hypothèse de facteurs de croissance différents d'un stock géné-

tique à un autre. LUCE, va aller beaucoup plus loin. Cet auteur (1926 et 1935) s'est surtout occupé de la détermination de la période d'action de la température chez *infra-Bar* et *double-infra-Bar*, et chez leurs combinaisons avec *Bar*. Il ne voit là qu'une question de temps pendant lequel ces gènes peuvent exercer leur action. Cette action se ramène à une inhibition de la formation des facettes, ce processus possédant un coefficient différent du coefficient général de développement de la larve. Il détermine alors la longueur de la période d'action de la température pour les différents stocks et il trouve que le nombre d'ommatidies est d'autant plus grand que cette période est plus étendue. Posant alors comme conditions que les disques proviennent d'un même nombre de cellules initiales et que la vitesse de division cellulaire est constante durant toute la période, il admet que c'est à ce moment que se détermine la taille de l'œil : au début de la période d'action de la température, les cellules initiales commenceraient à se diviser, et à la fin, le nombre des cellules serait déterminé. Pendant ce temps, la température agirait de deux manières : d'une part en allongeant ou raccourcissant cette période, et d'autre part en faisant varier le coefficient de division différemment d'un stock à un autre.

LUCE calcule alors le temps nécessaire à la formation d'une ommatidie, temps égal au rapport : durée de la période d'action de la température sur nombre d'ommatidies. Il détermine également le temps que nécessite une division cellulaire : il admet qu'une ommatidie est formée de 10 cellules ; le nombre de divisions est alors donné par la formule : logarithme du nombre de cellules sur logarithme de 2 ; le nombre de divisions ainsi déterminé, il applique la formule : durée de la période sur nombre de divisions.

Il arrive alors à cette conclusion que c'est de cette durée que provient la taille de l'œil, et qu'elle dépend de la constitution génétique des stocks considérés et de la température à laquelle ils sont soumis durant cette période.

On voit immédiatement les points faibles de cette théorie ; elle est infirmée par les données récentes sur la croissance du disque oculaire, qui grandit durant toute la vie larvaire : ni le début, ni la fin de la période d'action de la température ne sont marqués par des phases critiques dans son comportement. La vitesse de croissance n'est pas constante et la structure finale du disque ne permet aucune des hypothèses de base de LUCE. De même, le nombre de cellules formant l'ommatidie n'est pas égal à 10, mais à 18. Enfin, les expériences où l'extrait de *Calliphora* est présent, et où ni la longueur de la période d'action de la température, ni la vitesse de croissance du disque ne sont modifiées, ne peuvent s'expliquer par cette théorie.

Déjà ZELNY (1923), après l'étude de *double-Bar*, et DRIVER (1931) avaient pensé à l'existence de deux facteurs distincts pouvant agir sur le nombre des facettes : d'une part, la durée de la période pendant laquelle se formeraient les facettes, cette durée étant sous la dépendance des processus physiologiques généraux de la larve ; d'autre part, la vitesse de formation des ommatidies durant cette période, vitesse qui dépend de processus spéciaux ayant un coefficient de température différent.

Nous avons vu déjà ce que l'on peut penser de ce second facteur. D'ail-

leurs plusieurs autres auteurs avaient proposé, pour expliquer les phénomènes dus à la température, d'autres interprétations ne tenant pas compte de ces vitesses de croissance ou de formation des ommatidies.

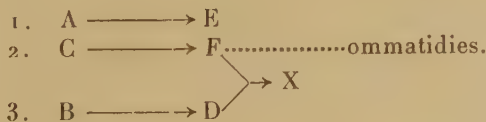
Dès 1919, SEYSTER croit à l'existence d'un facteur ou déterminant chimique agissant comme inhibiteur de la formation des facettes. Aux températures élevées, la vitesse de réaction de ce facteur sur le matériel formateur serait plus grande (ceci étant en accord avec la loi de Van t'Hoff). Pour KRAEKA (1920 a) qui a considéré toutes les hypothèses possibles pouvant expliquer la variation du nombre de facettes sous l'action de la température, il subsiste trois possibilités : soit réduction, sous l'influence du gène, de la substance formatrice de facettes, soit réduction du matériel producteur de facettes, soit enfin présence d'un inhibiteur. C'est cette dernière possibilité qui semble la plus vraisemblable à l'auteur ; il admet en outre que son coefficient de température diffère de celui de la réaction normale de formation des facettes.

Je ne discuterai pas toutes ces conclusions, car ce ne sont pas tant des théories d'action de la mutation *Bar* que l'énoncé de possibilités pour lesquelles bien souvent les auteurs ne prennent pas nettement position. Je les ai indiquées parce que j'avais déjà, dans l'« Historique » de cet exposé, passé en revue les travaux auxquels elles correspondent. Il était bon de connaître l'aboutissant de ces travaux, ne serait-ce que pour montrer la multiplicité des hypothèses énoncées.

Je voudrais maintenant, pour terminer ce chapitre, exposer les conclusions de quatre auteurs qui ont cherché à réaliser un ensemble cohérent, expliquant toutes les données connues, et ne tenant compte que des faits vérifiés.

Le premier d'entre eux, MARGOLIS (1934), après avoir étudié l'effet d'un chromosome *X* supplémentaire sur le nombre de facettes, pense que, au cours du développement de l'œil, doivent intervenir différents systèmes modificateurs de ce nombre, modificateurs présents en nombre variable dans les stocks *sauvages* et dans les mutants *Bar*.

Ayant observé l'action du gène *vestigial* sur la taille de l'œil, ce même auteur (1935) élabore une théorie sur l'influence du gène *Bar* au cours de la formation des ommatidies. Pour lui, deux hypothèses sont à retenir : soit que le gène *Bar* intervienne en provoquant une formation plus lente des facettes au cours de la production de ces organes, soit qu'il ait pour objet de déclencher des processus indépendants du système général, et dont le résultat est une destruction du matériel formateur de facettes. MARGOLIS discute alors des données antérieures à son travail et trouve qu'elles cadrent avec la seconde hypothèse : en particulier, les effets dus à la température peuvent trouver place dans cette explication. Il propose alors le schéma suivant :



Chacune des trois lignes représente la production d'une substance, d'ailleurs purement hypothétique, et qui sans doute est en réalité le résultat d'une chaîne complexe. La réaction 1, qui aboutit à la formation de la substance E (*eye*) traduit l'ensemble des processus du développement qui fixe le moment où le territoire du corps devant donner l'œil sera converti en ommatidies. Ces processus existent chez tous les stocks, *sauvages* ou mutants, mais peuvent varier dans le temps d'un stock à l'autre, suivant la constitution génétique.

La réaction 2, d'où provient la substance F (formatrice), représente la formation des ommatidies dans le *type sauvage*. Elle agit sur la taille de l'œil en donnant une quantité variable de cette substance. Une fois la production achevée, intervient la transformation du territoire oculaire en ommatidies, par intervention de la substance E. Cette transformation doit être instantanée : toutes les cellules précurseurs d'ommatidies se différencient en même temps.

La réaction 3 ne se trouve que chez les allélomorphes *Bar*. Elle a comme résultat la production de substance D (destructrice) qui se combine avec la substance F pour former le facteur X. Cette substance D intervient comme un catalyseur de la réaction  $F \rightarrow X$ , apportant une diminution de quantité de F.

Pour MARGOLIS, la réaction 2, présente chez le *type sauvage* comme chez *Bar*, est antérieure à la réaction 3. La substance F serait, dans tous les cas, produite en quantité suffisante pour donner un nombre d'ommatidies égal à celui du *type sauvage*. Dès que la substance D serait formée, il y aurait diminution de F, donc de la taille de l'œil.

Pour expliquer les variations de cette taille, l'auteur admet que de nombreux facteurs peuvent intervenir sur le début et la fin des différentes réactions. En particulier, la température peut exercer son influence avec des coefficients variables sur les processus déclenchés par les réactions. Le début de la période d'action de la température coïnciderait avec le début de la réaction 3, sa fin avec le début de la réaction 1. De même, un gène tel que *vestigial*, qui augmente la durée de la vie larvaire, doit retarder le début de la réaction 1. Aussi, la réaction 3 se produit pendant un temps plus long, et la taille de l'œil *B; vg* est réduite par rapport à *Bar*.

Cette théorie est séduisante, et peut expliquer presque tous les faits trouvés concernant la température. Elle ne tient malheureusement pas compte de l'état des disques aux différents stades de la vie larvaire. En particulier, elle ne fait pas entrer en jeu le facteur qui réduit la taille du disque chez *Bar*. D'autre part, elle introduit une « substance destructrice », dont la production, postérieure à celle de la « substance formatrice », conditionne le nombre des ommatidies. Or, rien de bien net n'était l'existence de cette substance destructrice qui d'ailleurs, ne cadre pas avec les résultats des expériences de transplantation : en effet, ou bien elle est produite par la larve, considérée dans son ensemble, et alors un implant *sauvage* dans une larve *Bar* devrait avoir une taille *Bar* ; ou bien elle n'est produite que par l'œil, et alors un implant *Bar* dans une larve *sauvage* serait dans des conditions telles que la quantité produite par lui serait insuffisante pour détruire la substance.

Il n'en reste pas moins que cette théorie a l'avantage de tenir compte de l'interaction très étroite qui existe dans la larve entre les nombreux facteurs modifiant la taille de l'œil ou le développement général. C'est ce que veut indiquer MARGOLIS quand il introduit ses trois réactions différentes. Même si chacune d'elles ne se traduit pas réellement par la production d'une substance particulière, elles existent cependant en fait, en ce sens que certains facteurs conduisent à l'augmentation de la taille de l'œil, d'autres à sa réduction, d'autres enfin peuvent intervenir sur le développement larvaire et modifier ce qui correspond à la réaction 1 de MARGOLIS. Je ne pense pas, pour ma part, que la substance F de MARGOLIS (qui serait l'équivalent de la substance B<sup>+</sup>) soit produite suffisamment par *Bar* pour donner un œil normal, ni qu'une substance D intervienne ensuite pour réduire la quantité de substance F. Les résultats de la première partie de cet exposé le montrent clairement. Il est, au contraire, beaucoup plus conforme aux faits, d'admettre la présence d'une seule substance, mais produite en plus ou moins grande quantité, sous l'action des facteurs modifiant la taille de l'œil.

GOLDSCHMIDT (1938), au cours de sa revue des travaux de génétique physiologique, est amené plusieurs fois à poser le cas *Bar*, et il donne une interprétation qu'il rapproche du cas *vestigial*. Chez les mouches *vestigial*, dont les ailes sont très réduites, on a pu constater que cette réduction avait lieu par suite d'une destruction secondaire du matériel formateur de l'aile. Pour GOLDSCHMIDT, la diminution de taille de l'œil *Bar* pourrait s'expliquer d'une manière analogue d'après certains des résultats donnés par les auteurs.

La naissance et la différenciation des organes peuvent être placés sous la dépendance de substances produites en plus ou moins grande quantité. Si la production est insuffisante, on est conduit, à un moment du développement, à une condition « subliminale », au lieu d'arriver à la valeur seuil nécessaire. Si on admet, avec ZELENY, que certains des mutants allélomorphes de la série *Bar* agissent comme la température, on ne peut expliquer les variations du nombre de facettes que par des différences dans les vitesses des réactions ou processus physiologiques conduisant à la formation de l'œil. De ces réactions proviennent des produits, ou déterminants des matériaux : ils ne peuvent agir que quand ils ont atteint une concentration minimum, un seuil.

On peut penser que c'est le nombre de divisions du matériel précurseur qui est diminué par la réaction dépendant du gène *Bar*. La substance entraînant les divisions atteindrait son seuil d'action trop tard ou ne serait pas produite en quantité suffisante. On peut également supposer que la réaction *Bar* provoque la formation d'une substance arrêtant les divisions ou détruisant les cellules déjà formées. Certains travaux conduisent à admettre cette dernière hypothèse plutôt qu'une influence sur les divisions.

GOLDSCHMIDT conclut que les allélomorphes de la série *Bar* sont quantitatifs dans leur action : les différentes combinaisons géniques agiraient alors, de manière plus ou moins forte, sur la production de cette substance intervenant dans le développement de l'œil pour en réduire la taille, soit par modification de la croissance, soit par destruction secondaire. D'ailleurs, l'auteur pense que les mutations, en général, sont du type quantitatif, c'est-à-dire provoquent des changements de concentrations des produits détermi-

nants. Comme il existe, pour chacune des réactions contrôlées par ces produits, un seuil d'action, et un maximum de réponse, on comprend comment des différences de quantité peuvent avoir des répercussions multiples se traduisant par des variations des caractères.

On voit que, par certains points, la théorie de GOLDSCHMIDT et celle de MARGOLIS se rapprochent très intimement. Cependant, GOLDSCHMIDT introduit une notion de quantité minimum que MARGOLIS n'avait pas mentionnée. On sait quelle importance GOLDSCHMIDT attache à cette notion pour toutes les réactions physiologiques contrôlées par des gènes. Il n'est donc pas étonnant qu'il en fasse état dans l'explication du cas *Bar*. D'autre part, alors que MARGOLIS n'avait pensé à une destruction qu'à l'échelon substance, c'est-à-dire au cours de réactions difficilement dosables, GOLDSCHMIDT va plus loin, puisque c'est le matériel qui serait détruit : or, quant à cela, on sait maintenant qu'il ne se passe dans la larve rien qui puisse ressembler à une destruction secondaire. GOLDSCHMIDT avait été séduit par cette explication, car elle convenait au cas *vestigial* ; d'autant plus qu'il constatait que l'autre explication possible, celle qui fait intervenir la vitesse de division cellulaire, ne reposait que sur des données insuffisantes.

Ce qu'il faut donc retenir de ces deux théories, c'est la présence, jugée nécessaire par leurs auteurs, d'une substance, soit de provenance unique, soit résultant de la combinaison de deux principes antérieurs, et dont l'action est encore discutée.

BODENSTEIN, que j'ai déjà souvent cité, a été amené à s'occuper de *Bar* au cours de ses études sur la métamorphose. Cet auteur, en 1939, après des expériences d'implantation de disque *Bar* dans des larves d'âges différents, donne le schéma suivant du développement du disque : de 0 à 50 heures, le disque subit de profondes modifications physiologiques et morphologiques qui le conduisent à la formation d'un ensemble identique au disque plus âgé, mais possédant une taille plus faible. De 50 à 100 heures, le disque augmente de taille, sans subir d'autres changements ; pendant cette période, un disque implanté se conduit comme l'hôte. De 100 à 115 heures, c'est-à-dire au moment où la larve va se puper, il y a vie latente et ce n'est qu'après 115 heures que se produit la différenciation. Dans la larve prête à se puper, il existe une substance « fixatrice » du nombre de facettes, qui bloque le développement du disque au stade où il se trouve alors. Posant que le disque possède une vitesse définie de croissance, et que cette vitesse peut être affectée par les conditions physiologiques de la larve, BODENSTEIN passe en revue les données fournies par les auteurs qui ont fait varier la taille de l'œil *Bar*. Il cherche à concilier d'une part les modifications de taille provoquées par un allongement ou un raccourcissement de la période de croissance, et d'autre part les variations que peut subir la vitesse de croissance du disque. Pour ces deux facteurs, il y a soit concurrence, soit action simultanée. Mais BODENSTEIN trouve dans ses propres résultats des données contradictoires qui l'obligent à fournir des interprétations différentes pour des phénomènes identiques. En 1940, BODENSTEIN, après de nouvelles études de transplantation, donne une importance prépondérante à ce processus de fixation au moment de la pupaison, processus précédé d'une régularisation au cours du développement. Par exemple, un implant aura

sa croissance accélérée ou retardée suivant qu'il aura été implanté dans un hôte plus vieux ou plus jeune : l'implant tend à se mettre à l'unisson avec son hôte, si bien que, s'il en a le temps, il peut arriver à un même degré de développement quand intervient le processus de fixation. L'auteur donne donc une grande importance aux conditions physiologiques de la larve qui règlent en quelque sorte le développement de l'organisme et, par suite, des implants qui peuvent y avoir été introduits.

Quoique ces travaux ne nous renseignent pas sur le cas qui nous intéresse particulièrement, je les ai cités parce qu'ils montrent quelle répercussion peuvent avoir les uns sur les autres des phénomènes qui paraissent éloignés. J'avais déjà signalé l'influence de l'état physiologique des larves sur le développement d'un organe comme l'œil. On voit que BODENSTEIN arrive à une conclusion analogue mais en donnant une explication qui ne me semble pas valable dans tous les cas, et particulièrement dans les expériences avec l'extrait de *Calliphora*. Là, en effet, la nutrition des larves est hautement modifiée. Si on ne prend pas un certain nombre de précautions, l'ingestion de l'extrait peut s'accompagner de modifications importantes du développement larvaire. CHEVAIS et LECORDIER (1942) ont montré que la vitesse de croissance du disque est ralentie pendant un certain temps. Par conséquent, non seulement la taille de l'œil, mais aussi le comportement du disque, ont subi des changements notables. Mais si on utilise des milieux et des extraits tels que rien, dans le développement larvaire, ne semble altéré, il n'en reste pas moins que le nombre de facettes se trouve fortement augmenté par introduction dans l'organisme total de la substance  $B^+$ . Et cependant, le disque reste parfaitement normal. Il faut donc admettre que le nombre de facettes de l'œil peut être accru sans que la vitesse de croissance du disque ni la période pendant laquelle il a pu croître se trouvent changées. On a vu que, pour BODENSTEIN, ce sont les conditions physiologiques de la larve qui influent sur la taille de l'œil.

Quant au processus de fixation au moment de la pupaison, je ne doute pas qu'il existe, plus ou moins tel que le décrit BODENSTEIN. Mais je ne pense pas qu'il faille en tenir compte quand on cherche à interpréter l'action d'un gène quelconque sur l'organisme. Dans ses expériences de transplantation, où il greffe des disques jeunes sur des larves âgées, ou inversement, BODENSTEIN place les disques dans des conditions particulières. A ce moment, interviennent tous les processus déclenchés par la pupaison et la métamorphose. Le milieu intérieur est modifié très rapidement et, sans doute, très profondément. Il est donc difficile de tirer de ces expériences, ou d'expériences portant également sur la métamorphose, des conclusions permettant d'expliquer l'action du gène *Bar*.

Il ne me reste plus qu'à parler de la théorie de STEINBERG (1941) qui, comme je l'ai montré déjà, a été le seul à appuyer son interprétation du développement de l'œil *Bar* sur des faits précis concernant la croissance du disque au cours de la vie larvaire. Il pense que le disque *Bar* est déjà différent du disque *sauvage* très tôt au cours du développement : dès 24 heures, un disque *Bar* transplanté donne un œil *Bar*, et un disque *sauvage* un œil *sauvage*, quel que soit l'hôte. Cette différence de comportement s'accompagne d'une différence de taille qui se maintient durant toute la

vie larvaire. Cependant on peut agir sur la taille de l'œil en faisant varier la température, au cours d'une certaine période. STEINBERG conclut donc ainsi : le gène *Bar* agit très tôt, mais cette action est encore sujette à l'influence de facteurs externes ou internes ; le disque est formé d'un tissu « déterminé labilement », c'est-à-dire qui peut encore être modifié « à l'intérieur de certaines limites », durant une période de sensibilité. Mais, quel que soit le procédé utilisé pour provoquer une telle modification, celle-ci n'en reste pas moins d'importance secondaire : le rôle principal est joué par le processus qui conduit à fixer, dès le premier jour de la vie larvaire, le comportement ultérieur de l'œil soit vers *Bar*, soit vers le *type sauvage*.

L'explication de STEINBERG est naturellement celle qui paraît la plus vraisemblable, puisqu'elle est la seule à tenir compte à la fois des résultats sur l'influence de la température et des données sur le développement larvaire du disque. Cet auteur connaissait également une partie des travaux sur l'extrait de *Calliphora*. Cependant, son hypothèse semble incomplète sur deux points. D'une part, quand il fait allusion à l'effet secondaire des facteurs externes ou internes, il n'indique pas comment il l'interprète, ni quels processus permettent d'expliquer sa répercussion sur le nombre de facettes, déjà en partie déterminé. D'autre part, il pense que ces facteurs secondaires n'agissent que dans certaines limites ; selon lui, l'œil *Bar* garde, quelle que soit l'intensité des modifications ultérieures, la marque prépondérante de son comportement précoc, qui fixe la taille à atteindre par l'œil de l'imago. Or nous savons maintenant que la température peut faire descendre le nombre de facettes des mouches *Bar* à une quarantaine seulement (et même à une quinzaine chez *double-Bar*), et l'extrait de *Calliphora* le faire monter à plus de 650. On voit donc qu'il devient difficile de faire intervenir une action limitée des facteurs internes et externes, puisque les chiffres atteints se confondent avec les chiffres extrêmes possibles.

Dans ces conditions, il est nécessaire de trouver une explication du développement de l'œil *Bar* qui tienne compte de tous les faits connus. Il faut cependant remarquer que, si parmi toutes les explications proposées par les auteurs, aucune ne donne entièrement satisfaction, elles présentent toutes un intérêt particulier : chaque auteur a cherché à concilier des faits d'interprétation souvent difficile et contradictoire, et si aucun n'a pu parvenir à fournir une explication valable dans tous les cas, c'est que, bien souvent, une partie des faits était incomplètement connue.

---

## CHAPITRE IV

### ACTION DE LA MUTATION *BAR* AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DE L'ŒIL

Au cours de cet exposé, j'ai montré à quelles conclusions on était amené par l'étude des modalités d'action de l'extrait de *Calliphora* ingéré par les larves portant la mutation *Bar*. J'ai étendu cette étude, qui ne portait que sur la détermination d'un caractère héréditaire particulier — la taille de l'œil — à l'organe qui est personnellement responsable de ce caractère, le disque imaginal. Enfin j'ai rappelé, à diverses reprises, les travaux antérieurs, en particulier ceux qui ont conduit leurs auteurs à énoncer des conclusions susceptibles d'expliquer le développement de l'œil sous l'influence de la mutation *Bar*.

Il me reste maintenant à montrer comment tous ces résultats peuvent être réunis dans une explication générale capable de les concilier et de mettre en lumière l'influence de la mutation au cours du développement de l'œil.

Le premier fait important qui ait été établi est la découverte de la période de sensibilité à l'extrait, découverte intéressante pour deux raisons : d'une part elle montre que l'œil présente, au cours de la vie larvaire, des phases durant lesquelles il est ou n'est pas influençable ; d'autre part, le rapprochement entre la période de sensibilité à l'extrait et la période d'action de la température, donne à penser que les deux procédés, dont la conséquence commune est une variation de la taille de l'œil, doivent agir par des moyens très voisins sinon identiques. D'ailleurs, quand extrait et température exercent simultanément leur influence, les effets s'additionnent ou se retranchent, ce qui prouve encore mieux que ces effets sont de même nature. En outre, si l'un des facteurs est particulièrement intense, il peut être prépondérant et masquer l'autre facteur, même si leurs actions sont de sens inverse. Ces premières données conduisent donc à admettre que l'action de la température et celle de l'extrait sont quantitatives et qualitativement identiques.

Cette notion d'effets quantitatifs se retrouve quand on accouple un facteur extrinsèque, tel que l'extrait, avec un facteur intrinsèque tel que le nombre de gènes *Bar*. Là encore, pour expliquer l'interaction des deux influences, il faut faire intervenir leur intensité respective. Ces deux intensités sont variables d'après les conditions du moment ; elles peuvent s'additionner ou se soustraire, suivant qu'elles sont du même sens ou de sens inverse ; elles sont donc bien semblables dans leurs effets.

Je n'ai pas recherché si tous les facteurs capables d'intervenir comme modificateurs de la taille de l'œil *Bar* présentent ces caractéristiques. Mais je pense qu'il est suffisant de l'avoir démontré pour trois d'entre eux, de beaucoup les plus importants et les plus intenses, pour que la généralisation soit admissible.

A la suite d'autres expériences, et, en particulier, une fois connus les résultats des transplantations, j'ai été conduit à admettre l'existence de « la substance  $B^+$  » comme agent principal du déterminisme de la taille de l'œil. Cette notion n'était pas nouvelle, et on a vu que plusieurs auteurs y avaient fait allusion, mais sans pouvoir étayer leur hypothèse. La substance  $B^+$  est un principe diffusible nécessaire au développement normal de l'œil : un individu qui en manque plus ou moins ne sera capable de former qu'un œil dont la taille sera fonction de la quantité de substance  $B^+$  qu'il trouve à sa disposition. L'œil *sauvage* en possède une quantité telle qu'il peut former 650 à 700 facettes. Si on lui en fournit un supplément en faisant ingérer aux larves *sauvages* de l'extrait de *Calliphora*, ce nombre n'est pas modifié. Il semble donc que l'œil *sauvage* trouve, dans les conditions habituelles, la quantité de substance  $B^+$  suffisante pour que tout le territoire potentiellement capable de donner un œil soit transformé en ommatidies. Ceci se trouve confirmé par le travail de MARGOLIS et ROBERTSON (1937) concernant l'effet de la température sur l'œil *sauvage*. Ces auteurs ont vu que la température agissait de la même manière sur le *type sauvage* que sur *Bar* mais avec une intensité très faible.

Si on admet que la quantité de substance  $B^+$  disponible est assez grande pour que l'œil *sauvage* atteigne son développement maximum, les faibles variations que peuvent provoquer des différences de température n'ont que de petites répercussions.

L'œil *Bar*, au contraire, ne possède qu'une quantité très faible de substance  $B^+$ . Elevée à 25°, sur du milieu standard, la larve *Bar* n'arrive à former que 70 facettes environ. Cela ne veut pas dire qu'elle ne soit pas capable d'en former plus. L'œil *Bar* est un œil *sauvage* en puissance. La destinée a été en quelque sorte provisoirement modifiée, parce que, par un processus à préciser, la mutation *Bar* a empêché la formation de la substance  $B^+$ , ou tout au moins en a réduit beaucoup la quantité élaborée. Mais cela n'est que provisoire, en ce sens que, si l'on augmente cette quantité de substance  $B^+$  dont peut disposer l'œil, immédiatement celui-ci répond en formant de nouvelles facettes. Et si l'individu *Bar* ne fabrique pas lui-même, dans les conditions définies ci-dessus, assez de substance  $B^+$  pour avoir un œil normal, ce n'est pas qu'il soit incapable de le faire : ainsi, quand la température d'élevage est abaissée, les processus de formation de substance entravés par la mutation *Bar* sont moins nettement bloqués, et une plus grande quantité est élaborée; l'œil accroit alors sa taille.

Certes, on ne peut revenir à la taille du *type sauvage* au moyen de la température; mais je pense que cette incapacité n'est que pratique; les larves ne peuvent supporter une température trop basse, ce qui fait que l'on ne peut descendre au-dessous de 15°. Mais rien, dans les phénomènes, ne donne à penser que l'action de la température se ralentisse. Si on pouvait aller plus bas, on augmenterait encore la taille de l'œil, parce que plus de substance serait formée.

En fournissant directement la substance  $B^+$  aux larves il n'y a plus, comme limitation de la quantité, que celle imposée par les propriétés toxiques de l'extrait de *Calliphora*. Cependant, on a vu que l'on parvient à

obtenir l'effet maximum possible avant que l'extrait devienne iningérable. Il était important d'arriver à ce résultat, car rien ne permettait de penser *à priori* que l'œil *Bar* aurait la même limite de taille que l'œil *sauvage*. Il faut cependant préciser que si l'on connaît plusieurs mutations qui diminuent la taille de l'œil *sauvage* de la *Drosophile*, on n'a, jusqu'ici, isolé aucune mutation qui l'accroisse. Il existe une mutation (*giant*, symbole *gt*) qui augmente la taille de la mouche; il est probable que l'œil de cette souche est plus grand que l'œil *sauvage*, de même que sont plus grands tous les autres organes, mais ce cas est trop particulier pour intervenir ici. Par conséquent, si on ne pouvait prévoir à quel nombre de facettes s'arrêterait l'œil *Bar* à qui l'on fournit de plus en plus de substance  $B^+$ , on pouvait supposer, du moins, que ce nombre ne serait pas supérieur à celui du *type sauvage*. C'est ce qui a été trouvé; et cela permet de dire que l'œil *Bar* a, en puissance, la capacité de former un œil *sauvage*, si les circonstances — et en particulier la présence de substance  $B^+$  en assez grande abondance — le lui permettent.

Le déterminisme de la taille de l'œil se ramène donc à une question de quantité de substance  $B^+$ . Mais où se trouve cette substance, comment parvient-elle à l'œil? Les expériences de transplantation vont donner la réponse à cette question. On a vu que, par les implantations réciproques de *Bar* dans *sauvage* et de *sauvage* dans *Bar*, et par comparaison avec les témoins *Bar* dans *Bar* et *sauvage* dans *sauvage*, on est obligé d'admettre que la larve *sauvage*, si elle possède assez de substance  $B^+$  pour que ses yeux atteignent la taille normale, n'est pas capable d'en fournir à un implant, qu'il soit *Bar* ou *sauvage*. Dans ces conditions, un implant *sauvage* est obligé de se suffire à lui-même: il n'y parvient qu'en partie, puisqu'il ne forme que 530 facettes environ. Mais s'il atteint ce chiffre, c'est qu'il a eu à sa disposition une quantité de substance presque égale à celle que trouve normalement un œil *sauvage in situ*. Or, la larve hôte ne peut en fournir: c'est donc l'implant lui-même qui apporte la substance  $B^+$  dont il a besoin, ou qui la forme. Aussi un implant *Bar* ne pourra qu'apporter la faible quantité qu'il reçoit, et ne former que quelque 70 facettes. Quant à l'implant *sauvage*, il aura presque la quantité normale. Pour l'instant, je ne ferai que constater cette légère restriction: je l'expliquerai d'ici peu.

Ceci est vrai dans le cas où l'hôte ne possède comme substance  $B^+$  que celle qu'il produit lui-même. Mais on a vu qu'il en est tout autrement si l'hôte trouve, dans le milieu où il vit, une source abondante de substance. C'est le cas lorsqu'on implante des disques dans des larves élevées sur l'extrait de *Calliphora*. Dans ces expériences, l'implant *Bar* est modifié, la taille de l'œil provenant de l'implant est nettement augmentée. Mais là, deux cas peuvent se présenter suivant que l'hôte est *sauvage* ou qu'il est *Bar*. Si l'hôte est une larve *sauvage*, l'œil *Bar* implanté est plus augmenté que si l'hôte est une larve *Bar*. Celle-ci d'ailleurs, est elle-même modifiée, mais moins qu'une larve *Bar* sans implant, élevée sur le même extrait. Il semble donc que la substance  $B^+$  ingérée par l'hôte se répartisse, dans le cas où l'hôte est *Bar*, vers les yeux de l'hôte et vers l'implant. Etant donné le petit nombre d'implantations ayant fourni des résultats, je ne pense pas

qu'il faille rechercher si la somme des deux effets, sur l'hôte et sur l'implant, est égale au chiffre donné par un effet unique (soit sur l'hôte, pour les larves *Bar* sur extrait, soit sur l'implant pour les yeux *Bar* dans une larve *sauvage* sur extrait). Il est possible que la totalité de la substance ingérée ne soit pas utilisée, ou que les modifications apportées à un implant et à un hôte ne soient pas comparables. Mais ce fait subsiste qualitativement : la substance ingérée est soit utilisée en totalité par un implant *Bar* dans une larve *sauvage* ou par un hôte *Bar* sans implant, soit répartie entre implant et hôte quand les deux sont *Bar*.

La loi dite de l'« effet de priorité », formulée par EPHRUSSI et CHEVAIS pour les substances  $v^+$  et  $cn^+$  n'est donc que partiellement vérifiée dans le cas de la substance  $B^+$ . Si la totalité de cette substance provient de la production propre de l'hôte, la loi s'applique : toute la production est utilisée par l'hôte, et rien n'est libéré. Mais si un excès de substance est fourni de l'extérieur, l'hôte en prend une partie, selon ses besoins, mais l'implant bénéficie du reste ; pour qu'il y ait priorité, il faudrait que l'implant ne commence à être augmenté que lorsque les yeux de l'hôte *Bar* sont revenus à la taille du *type sauvage*.

*Lieu de production de la substance  $B^+$ .* — On peut donc considérer comme acquis le fait que l'œil a besoin de substance  $B^+$  pour former des facettes, et que, transplanté à l'âge de 40 heures, il en possède alors une certaine quantité, qui est fixée par sa constitution génétique. Il y a lieu de se demander maintenant si l'œil avait reçu cette substance avant la transplantation, ou bien s'il la forme lui-même, avant ou après l'opération.

Dans le cas où la substance serait fournie à l'œil, il faudrait que cela fût accompli à 40 heures, et même à 24 heures de vie larvaire ; STEINBERG (1941) a en effet montré qu'un implant de 24 heures dans un hôte de 48 heures est déjà différencié en *Bar* ou en *sauvage*. Cette hypothèse est impossible à admettre. En effet, si c'était vraiment durant les premières heures du développement que l'œil recevait la substance et toute la substance, celle-ci devrait ensuite rester inactive jusqu'à la période de sensibilité, ce qui est déjà improbable. Mais surtout il est un fait qui infirme complètement cette hypothèse : c'est durant la période sensible, donc après 40 heures, que se détermine le nombre de facettes, sous l'influence de la quantité de substance  $B^+$  produite. Il faut alors que l'organe producteur soit, à ce moment, en relation avec l'œil. Or, dans les implantations, comme ce n'est pas l'hôte qui peut être jugé responsable de cette production, c'est nécessairement l'implant qui doit, durant cette période critique, élaborer sa propre substance. Il subit d'ailleurs les influences du milieu dans lequel il se trouve. La température ambiante, l'état physiologique de l'hôte, les sources extérieures de substance  $B^+$ , ont une répercussion sur lui et modifient, dans un sens ou dans l'autre, sa production. L'implant est exactement dans les mêmes conditions qu'un œil *in situ*, et son développement dépend tout autant du milieu. Mais la constitution génétique de ce dernier est sans action sur lui, parce qu'il est greffé dans l'abdomen, loin de la source de substance  $B^+$  de l'hôte. Il a donc besoin de celui-ci pour achever son évo-

lution, mais il n'est nullement tributaire de la quantité de substance  $B^+$  que l'hôte est capable de former.

Il en serait sans doute tout autrement si l'on pouvait, en effectuant la transplantation, greffer l'implant de telle manière qu'il soit en relation directe avec l'œil de l'hôte. Ceci n'est pas possible malheureusement, mais les expériences de STORTEVANT sur la production de mosaïques, expériences que j'ai citées à plusieurs reprises, nous donnent une idée du résultat probable. Il s'agit, dans ce cas, d'une véritable greffe naturelle. On se souvient que le tissu génétiquement *Bar* est induit à former des facettes sous l'action de tissu génétiquement *sauvage*. Ce résultat cadre tout à fait avec la notion de substance  $B^+$ , produite par l'œil lui-même, quand il est génétiquement *sauvage*.

La substance formée par la partie *sauvage* se répand dans la totalité de l'œil, et peut donc provoquer la formation de facettes dans la partie *Bar* qui n'avait produit qu'une quantité trop faible de substance. Les chiffres de HENSH et de MARINIS (voir p. 12) s'expliquent aussi parfaitement : puisqu'une partie seulement de l'œil produit la substance  $B^+$ , il n'en forme qu'une quantité telle que le nombre de facettes qui peut se réaliser est inférieur à celui du *type sauvage*. Il y a une production faible pour une utilisation possible normale. On est donc ramené pratiquement au cas d'un œil totalement *Bar* à qui on fournit une quantité de substance  $B^+$  insuffisante pour le transformer en œil *sauvage*.

On comprend alors pourquoi, puisque c'est l'œil qui est son propre fournisseur en substance  $B^+$ , les yeux implantés ne trouvent aucune trace de substance dans le corps des larves (sauf si celles-ci sont élevées sur extrait de *Galliphora*), car la substance  $B^+$  est produite et utilisée sur place, et ne peut par suite atteindre l'implant.

Il reste à expliquer pourquoi, dans le cas des implants *sauvages*, ceux-ci ne sont pas capables de former des yeux normaux si c'est l'implant qui produit la substance dont il a besoin. Je ne crois pas que ce résultat soit de nature à contredire l'explication proposée. Il montre simplement que les implants *sauvages* n'ont produit qu'une quantité trop faible de substance  $B^+$ . Si on regarde les chiffres, on constate que les nombres de facettes trouvées sont très variables : on a l'impression que certains implants ont eu un développement normal, alors que d'autres ont subi une perte relativement importante de substance. Or, l'implantation est effectuée quand implants et hôtes sont âgés de 40 heures, c'est-à-dire juste au moment où commence la période de sensibilité du disque. Il est donc possible que l'opération ait provoqué, dans un certain nombre d'implants, des accidents tels qu'une partie du disque ait été lésée : d'ailleurs, les hôtes qui arrivent à éclosion sans présenter d'implant développé possèdent toujours une masse noire baignant dans l'abdomen, reste de l'implant complètement atrophié à la suite d'un dommage causé au cours de la transplantation. D'autre part, même si aucun territoire de l'œil n'a été touché, la production de substance  $B^+$  peut avoir été en partie inhibée par suite de l'opération, si cette production avait lieu à ce moment. C'est ce que va confirmer le paragraphe suivant. Comme je pense que ces deux explications sont également probables (car le disque est assez individualisé, au moment de la dissection,

pour que l'on soit sûr, très souvent, de ne pas l'avoir détérioré), il reste que, dans le cas où il y a diminution de production de substance par l'implant *sauvage*, celui-ci ne trouve pas, dans l'hôte, de quoi la compenser, que l'hôte soit *sauvage* ou *Bar*. Quand on a affaire à un implant *Bar*, les deux mêmes causes d'erreur doivent jouer; mais la taille définitive de l'œil est beaucoup plus faible, alors que celle du disque n'est diminuée que dans un rapport bien moindre; et la quantité de substance  $B^+$  est réduite aussi considérablement. C'est pourquoi il est impossible de discerner une diminution du nombre de facettes qui, si elle existe, est du même ordre que la variabilité normale.

*Période de production de la substance  $B^+$ .* — La détermination du moment où la substance  $B^+$  est produite ne peut se faire qu'indirectement. Un implant *sauvage* n'en libère jamais, toute sa production étant utilisée par lui. Il n'est donc pas possible de savoir par ce moyen quand commence la formation de la substance. On est alors réduit à une hypothèse qui ne trouvera sa confirmation que lorsqu'on pourra mettre en évidence la substance dans le disque lui-même.

Il est probable que la substance est formée pendant la période sensible. En effet, c'est le seul moment où il soit possible d'agir sur la taille de l'œil avec des moyens, tels que la température ou les atmosphères variées, qui ne fournissent pas directement à la larve de la substance. Par ces procédés, on ne fait que modifier, en même temps que l'ensemble du développement larvaire, le comportement de l'œil. Puisque de telles actions ont comme répercussion des productions variées de substance  $B^+$ , c'est que celle-ci est élaborée par l'œil durant la période où ces facteurs sont actifs, c'est-à-dire durant la période sensible.

Les expériences avec l'extrait de *Calliphora* ne fournissent pas de renseignements nets pour résoudre cette question. Cependant, il faut retenir l'expérience représentée dans le tableau 4 et la figure 6, où des larves *Bar* sont repiquées à 0 heure sur du milieu avec extrait et retirées ensuite toutes les 12 heures. On y a vu que les larves n'ayant passé que les 40 premières heures en contact avec l'extrait n'étaient pas augmentées. Pourtant, elles ont ingéré de la substance  $B^+$ , mais celle-ci a dû être détruite avant que le stade de 40 heures soit atteint. Pour la substance  $B^+$  produite naturellement par les larves, son sort serait sans doute identique si elle était formée avant ce stade. Aussi est-il plus normal de penser que l'élaboration de la substance ne commence qu'au début de la période sensible.

*Mode d'action de la substance  $B^+$ .* — On a vu que les auteurs qui supposaient l'existence d'une « substance formatrice de facettes » étaient souvent d'avis que celle-ci agissait sur la croissance du disque, sur la vitesse de division cellulaire. J'ai montré qu'il n'est pas possible de retenir une semblable explication, pas plus que celle qui fait intervenir une destruction secondaire du matériel formateur. Il n'existe, dans la vie du disque, aucun stade critique décelable par l'examen histologique ou la mesure des surfaces. Depuis le moment où il est reconnaissable jusqu'à la pupaison, il

ne fait que croître en dimensions, sans qu'aucune modification d'un autre ordre soit visible.

Cependant, il existe bien une période pendant laquelle le nombre de facettes de l'œil se fixe : il doit donc, pendant ces 20 heures (à 25°), intervenir un processus de détermination de ce nombre, processus dépendant de la quantité de substance  $B^+$  présente à ce moment. Mais le phénomène qui conduit à la production de la substance pendant cette période n'est pas le seul qui y prenne place. Car si on admettait cela, on ne pourrait expliquer que, lorsqu'on élève des larves sur l'extrait après la soixantième heure de leur vie larvaire, il n'y ait plus aucune action sur la taille de l'œil. La fin de la période sensible correspond donc à un moment où le disque ne reste plus capable de profiter de la substance : même si celle-ci est encore présente, le disque ne répond plus : son nombre de facettes est fixé.

Ainsi, la période sensible est le résultat de deux processus différents : son début coïncide avec le commencement de production de la substance  $B^+$ , sa fin avec le moment où le disque cesse d'être réceptif. On ne peut dire encore si la formation de substance ne dure que pendant cet espace de temps, ou si elle continue encore après, pas plus qu'il n'est possible de déterminer l'instant exact où débute la sensibilité du disque.

Il reste à interpréter cette qualité provisoire du disque, qui le rend capable de profiter du principe élaboré par lui ou trouvé dans le milieu d'élevage. Mais puisque l'examen du disque ne donne aucune indication, nous en serons réduits à des hypothèses tant que nous ne connaissons pas exactement la nature chimique de la substance, et tant que nous ne pourrions reproduire le processus cytologique qui fait qu'un groupe de cellules acquiert la possibilité, sous l'action d'un corps déterminé, d'être transformé en ommatidie.

Pour l'instant, on peut dire que la substance  $B^+$  agit en imprégnant un plus ou moins grand nombre de cellules du disque. Cette imprégnation ne se traduit par rien de visible actuellement. Elle doit modifier l'état des cellules touchées et leur conférer la propriété de former des ommatidies. A la fin de la période sensible, intervient un nouveau processus qui, en retirant aux cellules la faculté d'être sensibles à la substance, fixe ainsi définitivement le nombre d'entre elles qui seront aptes à donner des ommatidies. Ce dernier processus est indépendant de la constitution génétique de la larve et indépendant du stade où se trouve le disque à cet instant. C'est ainsi que la durée de la période sensible est la même, à température constante, quelle que soit la concentration du milieu d'élevage en extrait de *Calliphora*, c'est-à-dire quelle que soit la taille définitive de l'œil.

Une expérience simple confirme cette explication. Elle consiste à implanter des disques imaginaires fournis par des larves *Bar* élevées sur l'extrait dans les larves *Bar* du même âge, mais élevées sur le milieu standard. Pour cela, des larves sont repiquées, à 40 heures, soit sur du milieu II contenant 15 o/o d'extrait, soit sur du milieu standard. Quand ces larves ont 66 heures, c'est-à-dire après la période sensible, elles sont en partie disséquées et les disques oculaires sont implantés dans des larves de 66 heures également, mais élevées constamment sur le milieu standard. Les larves restantes sont gardées jusqu'à l'éclosion des mouches,

et leurs facettes sont comptées. De même, les implants sont sortis des hôtes et leurs facettes comptées. Les résultants sont les suivants :

|                                          |           |       |
|------------------------------------------|-----------|-------|
| Donneurs mis à 40 heures sur l'extrait : | mâles .   | 357,5 |
|                                          | femelles. | 191,3 |
| Implants fournis par ces donneurs :      | mâles .   | 339,6 |
|                                          | femelles. | 175,4 |
| Hôtes :                                  | mâles .   | 87,3  |
|                                          | femelles. | 69,3  |
| Donneurs gardés sur le milieu standard : | mâles .   | 85,6  |
|                                          | femelles. | 69,8  |
| Implants fournis par ces donneurs :      | mâles .   | 79,4  |
|                                          | femelles. | 71,6  |
| Hôtes :                                  | mâles .   | 91,8  |
|                                          | femelles. | 70,4  |

On voit donc que, à 66 heures, les implants ont profité au maximum de la substance  $B^+$  ingérée par les larves qui les ont fournies : alors que les donneurs continuaient à ingérer de la substance, les implants ont eu leur nombre de facettes fixés à la fin de la période sensible. Le fait de sortir un disque de son milieu, riche en substance  $B^+$ , n'a aucune conséquence si ce prélèvement se fait après la période sensible. Ceci montre clairement que c'est durant cette période que la substance  $B^+$  agit, car le nouveau milieu, celui qui reçoit les implants, n'en possède que juste assez pour former un nombre de facettes normalement *Bar*. On a, d'autre part, la confirmation que, à la fin de la période sensible, intervient un processus de fixation du nombre des facettes : quelle que soit la richesse du milieu en substance  $B^+$  après ce stade particulier, le disque n'est pas influençable.

*Mode d'action de la mutation Bar au cours du développement.* — Jusqu'ici, je n'ai pas fait intervenir les dimensions du disque imaginal oculaire, parce que je ne crois pas que la différence de surface ou de nombre de cellules entre le disque *sauvage* et le disque *Bar* ait une répercussion directe sur le nombre de facettes. J'ai suffisamment insisté sur ce point pour ne pas m'y attarder à nouveau. Je pense que la mutation *Bar* a deux conséquences différentes : d'une part, elle réduit la taille du disque, sans en modifier la croissance, d'autre part, elle diminue la quantité de substance  $B^+$  formée. On peut supposer, puisque c'est le disque qui élabore la substance, que le fait d'être plus petit lui enlève une partie de sa capacité de production. Je ne le crois pas, puisque des disques de même taille peuvent arriver à donner des quantités différentes de substance. De plus, chez d'autres mutants réduisant la taille de l'œil, les disques sont aussi de surface plus faible. C'est ainsi le cas de *eyeless (ey)*, or ce mutant est absolument insensible à l'action de l'extrait de *Calliphora*. Et d'ailleurs, il n'y a pas, pour ces différents mutants, de rapport constant entre la taille du disque et le nombre d'ommatidies. Si la mutation *Bar* réduit la surface du disque, cela ne veut donc pas dire que cette réduction soit cause de la diminution de substance  $B^+$ .

On a vu que, dès qu'on peut comparer le disque *sauvage* et le disque *Bar*,

on trouve que leurs surfaces sont différentes, le disque *sauvage* étant plus grand que le disque *Bar*. Mais, par la suite, au cours de la période où il est possible de les suivre, leurs croissances sont identiques. La figure 20 montre clairement que le rapport des nombres de cellules reste constant depuis 24 heures jusqu'à la pupaison. Les mesures de surface conduisent à la même conclusion. Par conséquent, au point de vue croissance, la mutation *Bar* n'agit nullement après 24 heures. Que se passe-t-il avant, c'est ce qu'une étude embryologique poussée pourrait seule montrer. Puisque, dès l'instant où les disques sont observables, ils présentent une différence de taille, il faut admettre que, entre le moment où s'est mise en place la première ébauche de ces disques et le moment où leur croissance est devenue identique, est intervenu un processus particulier qui a fait que le disque *sauvage* a pris une avance sur le disque *Bar* : cette avance s'est traduite par un gain de taille au profit du disque *sauvage*, tel que le rapport des tailles s'est arrêté à 1,3 environ. Ce résultat obtenu, les deux disques ont continué leur croissance avec la même vitesse.

Il n'est pas possible de dire, actuellement, si, au moment où les vitesses de croissance se sont égalisées, c'est la vitesse initiale du disque *sauvage* qui a continué, ou si c'est au contraire celle du disque *Bar*. Peut-être même est-ce une troisième vitesse qui est intervenue. Quoi qu'il en soit, on est obligé d'admettre que la mutation *Bar* a eu un premier effet très tôt au cours du développement, dont le résultat est ce retard de taille du disque *Bar*.

Très récemment, Mlle M. Vogt a fait paraître certains de ses résultats, qui apporteront peut-être un peu de lumière sur cette question. Par des expériences d'implantation et de ligature, M. Vogt a montré que le développement du disque oculaire au cours de la vie larvaire est influencé par l'hormone de métamorphose sécrétée par les glandes en anneau. Ce développement peut être accéléré ou retardé suivant que les disques se trouvent ou non en présence de l'hormone. C'est ainsi que des disques jeunes implantés dans des abdomens ligaturés restent beaucoup plus petits que s'ils avaient été maintenus *in situ*. Mais si, en même temps que les disques, on implante des glandes en anneau, le développement est normal. Il a donc fallu la présence de l'hormone sécrétée par ces glandes pour que le comportement du disque implanté soit identique à celui d'un disque *in situ*. Et cette présence doit être constante durant toute la vie larvaire.

On peut se demander alors si la différence de taille entre le disque *sauvage* et le disque *Bar* n'est pas imputable à une carence, chez ce dernier, en hormone de métamorphose ou en une autre hormone ayant des effets comparables sur la croissance. Il est possible que, pendant la période où les deux croissances ont été différentes, ce résultat ait été atteint parce que l'hormone était absente, ou en concentration trop faible, ou encore parce que sa production avait été retardée. Quelle que soit la raison responsable de cette différence de croissance, elle est due à la présence de la mutation *Bar* dans l'organisme.

Cette interprétation se trouve en partie confirmée par le fait que l'on rencontre parfois des mouches *Bar* ou *sauvages* plus petites que les autres, mais dont l'œil possède un nombre de facettes normalement *Bar* ou *sau-*

*vage*. La surface des facettes, donc de l'œil en général, est seulement plus faible que chez les mouches de taille normale. Toute la larve a dû avoir un développement ralenti, mais conduisant cependant à la différenciation habituelle. La pupaison est intervenue quand la taille maximum n'était pas encore atteinte, mais à un stade où tous les organes étaient capables de se métamorphoser pour donner un organisme adulte. Les disques de telles larves devaient également posséder une surface plus faible, et cependant le nombre d'ommatidies formées n'a pas été modifié. Ce phénomène est sans doute imputable à un manque partiel des substances qui règlent la croissance. Il montre que, durant la vie larvaire, et peut-être embryonnaire, une déviation de la croissance peut intervenir qui modifie les dimensions des organes sans altérer leur forme ni leur différenciation. C'est à mon avis une explication de ce genre qui doit être valable pour le cas qui nous intéresse.

Cette différence de croissance des ébauches a déjà été signalée dans d'autres organismes. CASTLE (1929) et CASTLE et GREGORY (1929) ont étudié la différence de taille qui existe entre deux races de lapins, la race *Géant des Flandres* et la race *Polonaise*, et comment cette différence se transmet à l'hybride provenant du croisement entre les deux races. Les poids des animaux sont, en grammes :

|                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Géant des Flandres</i> , à la naissance : 63 adultes femelles . . .        | 5.700 |
| <i>Polonais</i> , à la naissance : 35 adultes femelles . . . . .              | 1.464 |
| <i>Hybride F<sub>1</sub></i> , à la naissance : 55 adultes femelles . . . . . | 3.450 |

Par conséquent, l'hybride est d'un poids intermédiaire entre ceux de ses parents. Mais si on observe d'une manière plus précise, on voit que, pendant les soixante premiers jours, l'hybride croît comme son parent le plus grand, et qu'ensuite, sa croissance est égale à celle de son parent le plus petit. Ces auteurs ont montré que la différence de poids a son origine dans les vitesses de division cellulaire des embryons et des jeunes : en effet, environ 40 heures après la fertilisation, les embryons de la race *Polonaise* sont déjà plus petits que ceux de la race *Géant des Flandres*. Jusqu'à la maturité sexuelle, les deux vitesses de division cellulaire restent égales à ce qu'elles sont au début, et à ce moment, elles deviennent identiques. L'hybride croît d'abord comme la race la plus grande, puis, sa maturité intervenant au même âge que celle de la petite race, il prend alors la vitesse de celle-ci. La maturité de la race la plus grande ne se produit qu'après, ce qui provoque l'écart de poids entre elle et l'hybride. Les auteurs ont pu montrer également que la vitesse de croissance est sous la dépendance de plusieurs gènes, dominants chez la race *Géante des Flandres* et récessifs chez la race *Polonaise*. C'est pourquoi l'hybride a d'abord la même croissance que celle de la race *Géant des Flandres*.

ASHBY (1930 et 1932), étudiant un cas d'hétérosis chez le maïs, trouve que l'hybride a la même croissance que son parent le plus vigoureux, tout en étant plus grand que lui. Il pèse alors les embryons des trois lots, et montre que l'embryon hybride est plus lourd que son parent le plus vigoureux, lequel est plus lourd que l'autre parent. ASHBY pose alors ce principe que ce qui distingue l'hybride du parent le plus vigoureux, c'est le nombre

de cellules initiales des embryons : comme ils ont ensuite la même vitesse de croissance, l'écart des poids se maintient ultérieurement. Les croisements réciproques ont démontré que la vitesse de croissance est transmise par un caractère mendélien, que l'hybride hérite de son parent le plus vigoureux, dont il acquiert ainsi la croissance.

SINNOTT et DUNN (1935), passant en revue les travaux traitant de l'influence des gènes sur la forme et la taille, citent des travaux de HOUGHTALING sur la tomate. Il existe des types à grands fruits et des types à petits fruits. Dès la formation de l'ovaire, le type à grands fruits a plus de cellules que le type à petits fruits. Secondairement, interviennent des différences dans la forme des cellules, au cours de la croissance du fruit : quand celui-ci se forme, les cellules augmentent de taille à la même vitesse dans les deux types, mais comme cet accroissement de taille des cellules commence plus tôt dans le type à grands fruits, la taille des fruits de ce type bénéficie d'une part de la différence initiale, d'autre part de cette avance dans le début de la maturité. SINNOTT et DUNN concluent, après leur revue, que les gènes qui affectent la croissance et le déterminisme de la forme agissent très tôt au cours du développement des organismes.

C'est ce que j'ai moi-même vérifié pour le premier effet de la mutation *Bar*. Au contraire, le second effet, celui qui conduit à une réduction de la substance  $B^+$ , se produit bien plus tard. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il est possible d'en modifier les conséquences. J'ai montré, quand j'ai examiné rapidement les travaux effectués sur la mutation *Bar*, combien nombreux étaient les agents capables de faire varier le nombre de facettes de l'œil *Bar*. Sans même parler des agents extrinsèques, le nombre de « facteurs » purement génétiques est élevé. Les travaux sur la sélection, sur l'influence des autres gènes, hétérochromosomiques ou autosomiques, ont montré qu'il fallait admettre la présence de modificateurs de l'action de la mutation *Bar*. Cette notion est très générale. De nombreux caractères, qui sont sous la dépendance d'un gène mendélien déterminé, subissent également l'influence d'autres gènes répartis sur l'ensemble des chromosomes. C'est une des acquisitions les plus fructueuses de la génétique moderne que celle qui a montré que le gène n'agissait pas seul, mais en relation étroite avec l'ensemble du génome. Certes, il est prépondérant, et les modifications apportées à son action sont souvent faibles. Cependant les exemples d'effet de position, qui représentent, en quelque sorte, le maximum dans cette influence réciproque des gènes, ont apporté des précisions intéressantes sur ces phénomènes d'action d'ensemble.

Dans le cas de la mutation *Bar*, je rappellerai que c'est le redoublement d'une faible portion du chromosome *X* qui provoque la mutation, en modifiant l'ordre de succession des constituants chromosomiques. D'autre part, DOBZHANSKY (1932) a montré que la mutation *Baroid*, intéressant la taille de l'œil, est due à une translocation dans le chromosome *X* au voisinage du locus *Bar*. Très récemment, BONNIER, NORDENSKIÖLD et BAGMAN (1943) ont décrit une mutation liée au sexe, dominante et létale, qui intensifie l'effet du gène *Bar* : c'est la mutation « exagération de *Bar* » (symbole *Eb*). Ces auteurs l'ont localisée juste à la droite de *Bar*, et ont montré que les chromosomes *B Eb* ne présentent pas la duplication du segment *Bar*. Plus

sieurs raisons semblent indiquer que cette mutation est une déficience à l'intérieur du segment *Bar*. Quoi qu'une telle explication ne soit pas encore prouvée, il faut voir là une nouvelle preuve de l'influence que peuvent avoir les portions contiguës au gène *Bar* sur son action.

Tous ces faits montrent que l'influence de la mutation *Bar* sur le nombre de facettes n'est pas simple. Si elle se ramène en définitive à une quantité de substance  $B^+$  produite, l'élaboration de cette substance est sous la dépendance, non seulement de la mutation, mais aussi d'autres agents génétiques. C'est l'interaction de ces agents et de la mutation qui conduit le disque imaginal à former plus ou moins de substance. Dans cet ensemble de facteurs modificateurs, le nombre de gènes *Bar* présents a une grande importance. Ces gènes s'opposent à la production de la substance. Si, grâce à l'extrait de *Calliphora*, on apporte à l'organisme une grande quantité de substance  $B^+$ , les gènes ont tendance, alors, à inhiber son action. Il faut une certaine concentration en substance pour vaincre cette résistance, résistance d'autant plus forte qu'il y a plus de gènes présents. C'est ce que les travaux de STURTEVANT sur les mosaïques laissaient prévoir : dans leurs conclusions, il était question d'une part de l'effet du tissu *Bar*, d'autre part de l'effet du tissu *non Bar*, sur le milieu environnant : on comprend maintenant que le premier de ces effets était provoqué par la résistance du gène *Bar* à l'action de la substance  $B^+$ , le second se ramenant à une diffusion de cette substance dans les différents territoires de l'œil.

Nous voyons donc comment on peut, en dernière analyse, définir l'action de la mutation *Bar*. Elle a deux effets bien distincts : le premier se situe tout au début du développement : il diminue la taille du disque imaginal oculaire *Bar* par rapport à celle du *type sauvage* ; il ne dure que pendant quelque temps, puisque la vitesse de croissance du disque *Bar* devient ensuite égale à celle du disque *sauvage*. Cet effet est purement physiologique et n'a pas de répercussion chez l'imago ; il n'a pas été possible d'intervenir pour en modifier les conséquences. Le second effet se traduit par une altération d'un caractère morphologique mais par l'intermédiaire d'un processus physiologique, la production d'une substance spécifique. Ce second effet intervient assez tard au cours du développement : aussi peut-on provoquer des variations de son efficacité en modifiant les conditions où se trouve l'organisme à la période où il intervient. Ces deux effets quoique provenant d'une même cause, sont nettement distincts, et n'ont aucune influence l'un sur l'autre.

A côté de ces deux effets qui caractérisent la mutation *Bar*, il faut en signaler aussi un troisième qui, bien qu'il se retrouve chez d'autres mutants, est intéressant à rappeler. Comme je l'ai déjà dit plus haut, BEADLE et EPHRUSSI (1936) ont montré que les yeux *Bar* implantés dans des larves *vermilion* ne sont pas autonomes au point de vue de leur pigmentation. D'après STEINBERG et ABRAMOWITZ (1938), les yeux *Bar* développent, dans ces conditions, une pigmentation intermédiaire entre celle de *Bar* (c'est-à-dire la pigmentation *sauvage*) et celle de *vermilion-Bar*. Il y a alors modification, non seulement de la pigmentation des yeux *Bar*, mais aussi du moment où le pigment se forme au cours de la vie pupale (CHEVAIS, 1938). Ce troisième effet de la mutation *Bar* n'intéressant pas le déterminisme de

la taille de l'œil je ne m'y attarderai point. Cependant, il était bon de le rappeler pour montrer qu'une mutation peut avoir des conséquences multiples intervenant à des stades très différents de la vie de l'organisme.

Je disais, dans l'Introduction de ce mémoire, que les travaux de « Génétique physiologique » avaient dû se cantonner à une région bien définie du schéma qui relie le gène au caractère ; l'étude que j'ai présentée ici en est une nouvelle preuve. J'ai montré comment on pouvait interpréter l'action de la mutation *Bar* sur le déterminisme de la taille de l'œil de la *Drosophile*, par l'intermédiaire d'une substance spécifique, dont j'ai cherché à préciser les modalités d'application. Mais il reste deux points qui sont, pour l'instant, difficiles à explorer. Ce sont, d'une part, les raisons qui font que, sous l'influence des conditions génétiques et extérieures, cette substance est produite en plus ou moins grande quantité. Les études portant sur la cytogénétique de la mutation *Bar*, sur le comportement de ce gène, ont commencé à éclaircir cette question, mais il faudra attendre des résultats plus précis pour comprendre quels sont les processus qui relient le gène au médiateur chimique qui en dépend. D'autre part, le second point à préciser se place à l'autre extrémité du schéma : il revient à trouver pourquoi un disque oculaire différenciera un plus grand nombre de ses cellules en ommatidies parce qu'il aura été imprégné par une quantité importante de substance *B*<sup>+</sup>. La culture *in vitro* de tissus tels que ceux des disques imaginaires répondra peut-être à cette question.

L'étude de la mutation *Bar* apporte ainsi une nouvelle contribution à l'interprétation de ces phénomènes qui conduisent le phénotype à se réaliser sous l'influence du génotype : elle montre que la présence d'intermédiaires chimiques, dont la répartition dépend de la constitution génétique, doit être un cas assez général.

---

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Au cours de travaux portant sur la mutation *Bar* de la *Drosophile*, mutation qui réduit considérablement la taille de l'œil des mouches, j'ai montré que :

1° La taille de l'œil du mutant *Bar* de la *Drosophile* peut être considérablement augmentée lorsque l'on fait ingérer aux larves un extrait de pupes de *Calliphora*. Pour être efficace, l'ingestion doit être effectuée pendant une certaine période de la vie larvaire. Cette période se place entre la 42<sup>e</sup> et la 62<sup>e</sup> heure après l'éclosion des larves élevées à 25°. A l'intérieur de ces limites, l'augmentation du nombre de facettes est proportionnelle au temps que passent les larves sur le milieu contenant de l'extrait. Elle se produit en présence ou en absence de levure vivante.

2° Si l'ingestion d'extrait a lieu avant la période sensible, l'augmentation du nombre de facettes est moins forte. Ce phénomène, que j'ai appelé insensibilisation des larves, s'explique par la formation d'un principe diffusible, à propriétés insensibilisantes, élaboré par les larves à partir d'une fraction de l'extrait. La présence de levure vivante est nécessaire à la production de ce principe, de même qu'une fraction de l'extrait adsorbée par le noir animal ou l'alumine. Cette fraction possède aussi des propriétés toxiques. L'insensibilisation est proportionnelle à la concentration des milieux en extrait et nécessite un minimum de séjour des larves sur l'extrait.

3° Sous certaines conditions et en présence d'une concentration suffisante des milieux en extrait, les yeux des mutants *Bar* mâles peuvent être ramenés à la taille du *type sauvage*. L'examen des chiffres et des courbes donnant le nombre de facettes en fonction de la concentration en extrait montre que l'œil *Bar* possède la faculté de former un œil *sauvage*, mais qu'il ne lui est pas possible d'aller au delà. Je n'ai pu, avec l'extrait utilisé, atteindre avec les *Bar* femelles traitées, le nombre de facettes du *type sauvage*. Pour les concentrations en extrait qui permettent aux mâles *Bar* de revenir au *type sauvage*, les femelles *Bar* parviennent à des nombres voisins de ceux fournis par les femelles hétérozygotes *B/+*.

4° L'étude de l'action simultanée de l'extrait et de la température d'une part, de l'extrait et de combinaisons génétiques différant par le nombre de gènes *Bar* présents d'autre part, a montré que ces trois facteurs doivent faire intervenir, dans la formation de l'œil, des processus identiques. Leurs effets peuvent s'additionner ou se retrancher, mais l'un des facteurs peut être prépondérant s'il est suffisamment intense. J'ai pu définir quantitativement l'influence négative des gènes *Bar* sur l'action de l'extrait grâce à la détermination d'un « coefficient de résistance » caractérisant, pour des conditions d'élevage définies, l'effet d'un certain nombre de gènes *Bar* sur le nombre de facettes.

5° La discussion de tous ces résultats m'a conduit à poser le principe de l'existence d'une substance spécifique, à propriétés diffusibles, la substance *B+*. Cette substance, qui est présente dans l'extrait de *Calliphora*, conditionne la formation des ommatidies dans l'œil de la *Drosophile*. Elle

se trouve, chez le *type sauvage*, en quantité telle que l'œil développe le nombre maximum de facettes. Dans le mutant *Bar*, il n'en existe qu'une quantité très faible et variable ; cette quantité est fixée par l'interaction de nombreux facteurs, tels que les conditions de vie de la larve durant la période sensible et sa constitution génétique. La substance  $B^+$  est produite naturellement par l'œil lui-même durant cette période particulière. Le fait d'en fournir artificiellement aux larves supplée, en partie ou en totalité, à cette carence.

6° L'étude du développement du disque oculaire imaginal au cours de la vie larvaire m'a montré que le disque *Bar* avait la même vitesse de croissance que le disque *sauvage* : ces deux disques diffèrent seulement par le rapport de leur taille, le disque *sauvage* étant 1,3 fois environ plus grand que le disque *Bar*. Cette différence visible dès que les disques sont observables, se maintient constante durant toute la période larvaire. Les deux disques ont la même structure, identique également à celle des disques des ailes, des pattes et des antennes. Ni l'examen de cette structure ni le nombre de cellules, ne peuvent rendre compte d'un début d'organisation des ommatidies.

7° Les disques oculaires de larves *Bar* à qui l'on a fourni de grandes quantités de substance  $B^+$  se montrent absolument identiques en taille, en structure et nombre de cellules, à ceux des larves *Bar* normales. Néanmoins, leur nombre de facettes sera plus grand. La taille des disques oculaires est déterminée de façon immuable par la constitution génétique des individus.

8° Après avoir montré qu'aucune des hypothèses formulées antérieurement pour expliquer l'action de la mutation *Bar* sur le déterminisme de la taille de l'œil n'était à retenir, j'ai pu préciser comment cette action devait se manifester : au cours de la vie embryonnaire ou durant les tout premiers stades de la vie larvaire, la mutation *Bar* réduit la taille du disque oculaire, soit en diminuant le nombre initial de cellules, soit en modifiant sa croissance par rapport au disque sauvage ; ce premier effet n'est que provisoire, et, quand il cesse, les deux disques possèdent la même vitesse de croissance ; l'origine de ce phénomène, dont on trouve des cas comparables chez d'autres organismes, n'est pas encore connue, mais certains travaux sur le déterminisme de la métamorphose pourront peut-être en donner l'explication. Beaucoup plus tard, à peu près à la moitié de la période larvaire, le second effet se manifeste : il empêche, en partie, la production de la substance  $B^+$ , et provoque ainsi un défaut de formation des ommatidies ; ce second effet, à l'inverse du premier, est très variable dans ses conséquences et peut être supprimé par la fourniture, aux larves, de substance  $B^+$ . Celle-ci doit agir en donnant aux cellules du disque, la possibilité de se différencier en ommatidies : plus il y aura de substance  $B^+$  dans le disque durant la période sensible, et plus grand sera le nombre de cellules qui se transformeront en ommatidies.

On voit donc que la mutation *Bar*, que l'on ne connaissait jusqu'ici que par son effet morphologique, a deux répercussions physiologiques : l'une d'elles ne se traduit par rien de visible extérieurement, et sa démonstration demande une étude poussée du développement ; l'autre, celle qui conduit à la modification morphologique, consiste en la suppression d'une substance spécifique. La mutation *Bar* se range ainsi aux côtés des autres mutations dont on sait déjà qu'elles agissent par des processus comparables.

## BIBLIOGRAPHIE

1930. ASHBY (E.). — Studies in the inheritance of physiological characters. I. A physiological investigation of the nature of hybrid vigour in maize. *Amer. Bot.*, **44**, 457-467.
1932. ASHBY (E.). — Studies in the inheritance of physiological characters. II. Further experiments upon the basis of hybrid vigour and upon the inheritance of efficiency index and respiration rate in maize. *Amer. Bot.*, **46**, 1007-1032.
1936. BEADLE (G. W.) et EPHRUSSI (B.). — The differentiation of eye pigments in *Drosophila* as studied by transplantation. *Genetics*, **21**, 225-247.
1938. BEADLE (G. W.), TATUM (E. L.) et CLANCY (C. W.). — Food level in relation to rate of development and eye pigmentation in *Drosophila melanogaster*. *Biol. Bull.*, **75**, 447-462.
1938. BODENSTEIN (D.). — Untersuchungen zum Metamorphose problem. I. *Arch. f. Entw. Mech.*, **137**, 474-505.
1939. BODENSTEIN (D.). — Investigations on the problem of metamorphosis. *V. Genetics*, **24**, 494-508.
1940. BODENSTEIN (D.). — Growth regulation of transplanted eye and leg discs in *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **84**, 23-37.
1943. BONNIER (G.), NORDENSKIÖLD (M.) et BAGMAN (G.). — Exaggeration of *Bar* in *Drosophila melanogaster*. *Hereditas*, **29**, 111-133.
1936. BRIDGES (C. G.). — The *Bar* « gene » a duplication. *Science*, **83**, 210-211.
1929. CASTLE (W. E.). — A further study of size inheritance in rabbits, with special reference to the existence of genes for size character. *J. Zool.*, **53**, 421-454.
1929. CASTLE (W. E.) et GREGORY (P. W.). — The embryological basis of size inheritance in the rabbit. *J. Morph.*, **48**, 81-104.
1929. CHEN (T. Y.). — On the development of imaginal buds in normal and mutant *Drosophila melanogaster*. *J. Morph.*, **47**, 135-199.
1937. CHEVAIS (S.). — Sur la structure des yeux implantés de *Drosophila melanogaster*. *Arch. Anat. Micro.*, **33**, 107-112.
1938. CHEVAIS (S.). — Moment d'apparition du pigment dans les yeux normaux et implantés de la *Drosophile*. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1005-1007.
1942. CHEVAIS (S.). — Développement de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de *Drosophila melanogaster*. Influence des facteurs de nutrition sur le nombre de facettes. *Bull. Biol.*, **76**, 142-158.
1938. CHEVAIS (S.), EPHRUSSI (B.) et STEINBERG (A. G.). — Facet number and the *v+* hormone in the *Bar* eye of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **24**, 365-368.
1942. CHEVAIS (S.) et LECORDIER (M.). — Développement de la taille de l'œil chez le mutant *Bar* de la *Drosophile* : développement larvaire du disque imaginal. *C. R. Acad. Sci.*, **214**, 964-966.
1938. CHEVAIS (S.) et STEINBERG (A. G.). — Relation entre la concentration de l'extrait de *Calliphora* et le nombre de facettes dans l'œil du mutant *Bar* de *Drosophila melanogaster*. *C. R. Acad. Sci.*, **207**, 433-435.
1932. DOBZHANSKY (Th.). — The *baroid* mutation in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, **17**, 369-392.
1931. DRIVER (E. C.). — Temperature and gene expression in *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **59**, 1-28.
1938. ENZMANN (E. V.) et HASKINS (C. P.). — The development of the imaginal eye in the larva in *Drosophila melanogaster*. *J. Morph.*, **63**, 63-73.

1936. EPHRUSSI (B.) et BEADLE (G. W.). — A technique of transplantation for *Drosophila*. *Amer. Nat.*, **70**, 218-225.
1938. EPHRUSSI (B.) et CHEVAIS (S.). — Développement des couleurs des yeux chez la *Drosophila*. Relation entre production, utilisation et libération des substances diffusibles. *Bull. Biol.*, **72**, 48-78.
1938. EPHRUSSI (B.), KHOUVINE (Y.) et CHEVAIS (S.). — Genetic control of a morphogenetic substance in *Drosophila melanogaster*? *Nature*, **141**, 204-205.
1938. GOLDSCHMIDT (R.). — Physiological genetics. *Londres*, 1-375.
1927. HERSH (A. H.). — Temperature effects in reciprocal crosses of the *Bar* series of *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **47**, 227-250.
1928. HERSH (A. H.). — Organic correlation and its modification in the *Bar* series of *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **50**, 239-255.
1929. HERSH (A. H.). — The effect of different sections of the *X* chromosome upon *Bar* eye in *Drosophila melanogaster*. *Amer. Nat.*, **63**, 378-382.
1931. HERSH (A. H.). — Facet number and genetic growth constants in *Bar* eyed stocks of *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **60**, 213-248.
- 1934 a. HERSH (A. H.). — Time curve of facet determination in an *ultra-Bar* stock of *Drosophila*. *J. Gen. Phys.*, **17**, 487-498.
- 1934 b. HERSH (A. H.). — The relative growth constant applied to *white-eyed* mosaics of the *Bar* series of *Drosophila*. *Science*, **80**, 547.
1938. HERSH (A. H.) et de MARINIS (F.). — *Bar-eyed* mosaics in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, **23**, 548-561.
1935. HUXLEY (J. S.). — The interaction of *Bar* and *not-Bar* tissue in *Drosophila* mosaic eyes : an embryological hypothesis. *Biol. J.*, **4**, 421-425.
1938. KHOUVINE (Y.), EPHRUSSI (B.) et CHEVAIS (S.). — Development of eye color in *Drosophila* : nature of the diffusible substances ; effects of yeast, peptones and starvation on their production. *Biol. Bull.*, **75**, 425-446.
- 1920 a. KRAFKA (J.). — The effect of temperature upon the facet number in the *Bar* eyed mutant of *Drosophila*. I, II, III. *J. Gen. Phys.*, **2**, 409 432, 433-444, 445-464.
- 1920 b. KRAFKA (J.). — Environmental factors other than temperature affecting facet number in the *Bar* eyed mutant of *Drosophila*. *J. Gen. Phys.*, **3**, 207-210.
1924. KRAFKA (J.). — Development of the compound eye of *Drosophila melanogaster* and its *Bar* eyed mutant. *Biol. Bull.*, **47**, 143-148.
1937. LAPEDIES (D. L.). — The effect of *cid* upon the facet number of *Bar* eye in *Drosophila melanogaster*. *D. I. S.*, **7**, 91.
1926. LUCE (W. M.). — The effect of temperature on *infra-Bar*, an allelomorph of *Bar* eye in *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **46**, 301-316.
1931. LUCE (W. M.). — The temperature-effective period in *infra-Bar* and its heterozygotes. *J. Exp. Zool.*, **59**, 467-498.
1935. LUCE (W. M.). — Temperature studies on *Bar-infra-Bar*. *J. Exp. Zool.*, **71**, 125-147.
1938. LUCE (W. M.). — The effect of a 95 per cent oxygen 6 per cent carbon dioxide mixture upon facet number in *infra Bar* in *Drosophila melanogaster*. *Rec. Genet. Soc. Amer.*, **7**, 79.
1934. MARGOLIS (O. S.). — The effect of supernumerary *X* chromosome on members of the *Bar* series of *Drosophila*. *Genetics*, **19**, 18-26.
1935. MARGOLIS (O. S.). — Studies on the *Bar* series of *Drosophila*. I. The effect of the gene *vestigial* on facet number in *Bar*. *Genetics*, **20**, 156-171.
1939. MARGOLIS (O. S.). — Studies on the *Bar* series of *Drosophila*. V. The effect of reduced atmospheric pressure and oxygen on facet number in *Bar-eyed Drosophila*. *Genetics*, **24**, 15-21.
1937. MARGOLIS (O. S.) et ROBERTSON (C. W.). — Studies on the *Bar* series of *Drosophila*. IV. The temperature-effective period for facet determination in the wild-type. *Genetics*, **22**, 319-331.
1917. MAY (H. G.). — Selection for higher and lower facet numbers in the *Bar-eyed* race of *Drosophila* and the appearance of reverse mutations. *Biol. Bull.*, **33**, 361-395.

1935. MEDVEDEV (N. N.). — Genes and development of characters. I. Study of growth of the imaginal discs of the eye in the wild type larval and three mutants : *lobee*, *glass*<sup>2</sup> and *eyeless*<sup>2</sup> in *Drosophila melanogaster*, *Trud. Inst. Genet.*, **10**, 119-151.
1931. MORGAN (L. V.). — Proof that *Bar* changes to *not-Bar* by unequal crossing-over. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **17**, 270-272.
1936. MULLER (H. J.), PROKOFYEVA-BELGOVSKAYA (A. A.) et KOSSIKOV (K. V.). — Unequal crossing over in the *Bar*-mutant as a result of duplication of a minute chromosome section. *C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.*, **1**, 87-88.
1919. SEYSTER (E. W.). — Eye facet-number as influenced by temperature in the *Bar*-eyed mutant of *Drosophila melanogaster*. *Biol. Bull.*, **37**, 168-182.
1935. SINNOTT (E. W.) et DUNN (L. C.). — The effect of genes on the development of size and form. *Biol. Rev.*, **10**, 123-151.
1941. STEINBERG (A. G.). — A reconsideration of the mode of development of the *Bar* eye of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, **26**, 325-346.
1938. STEINBERG (A. G.) et ABRAMOWITZ (M.). — The *Bar* locus and the *v*<sup>+</sup> reaction in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **24**, 107-111.
1935. STRASBURGER (E. H.). — *Drosophila melanogaster* Meig. Eine Einführung in den Bau und die Entwicklung. Berlin, 1-60.
1925. STURTEVANT (A. H.). — The effects of unequal crossing-over at the *Bar* locus in *Drosophila*. *Genetics*, **10**, 117-147.
1927. STURTEVANT (A. H.). — The effects of the *Bar* gene of *Drosophila* in mosaic eyes. *J. Exp. Zool.*, **46**, 493-498.
1928. STURTEVANT (A. H.). — A further study of the so called mutation at the *Bar* locus of *Drosophila*. *Genetics*, **13**, 401-409.
1932. STURTEVANT (A. H.). — The use of mosaics in the study of developmental effects of genes. *Proc. 6th. int. Congr. Genet.*, **1**, 304-307.
1923. STURTEVANT (A. H.) et MORGAN (T. H.). — Reverse mutation of the *Bar* gene correlated with crossing-over. *Science*, **57**, 746-747.
1939. TATUM (E. L.) et BEADLE (G. W.). — Effect of diet on eye color development in *Drosophila melanogaster*. *Biol. Bull.*, **77**, 415-422.
1940. TATUM (E. L.) et BEADLE (G. W.). — Crystalline *Drosophila* eye-color hormone. *Science*, **91**, 458.
1914. TICE (S. C.). — A new sex-linked character in *Drosophila*. *Biol. Bull.*, **26**, 221-230.
1943. VOGT (M.). — Hormonale Auslösung früher Entwicklungsprozesse in den Augenantennenanlagen von *Drosophila*. *Naturwissen*, **31**, 200-201.
1923. WILLSTATER (R.) et KRAUT (H.). — Zur Kenntnis der Tonerdehydrate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **56**, 149-162.
1924. WILLSTATER (R.) et KRAUT (H.). — Ueber wasserarme Tonerhydrate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **57**, 58-63.
1919. ZELENY (C.). — A change in the *Bar* gene of *Drosophila* involved further decrease in facet number and increase in dominance. *J. Gen. Physiol.*, **2**, 69-71.
1921. ZELENY (C.). — Decrease in sexual dimorphism of *Bar*-eye *Drosophila* during the course of selection for low and high facet number. *Amer. Nat.*, **55**, 404-411.
1923. ZELENY (C.). — The temperature coefficient of a heterozygote with an expression for the value of germinal difference in terms of an environmental one. *Biol. Bull.*, **44**, 105-112.
1915. ZELENY (C.) et MATTOON (E. W.). — The effect of selection upon the « *bar*-eye » mutant of *Drosophila*. *J. Exp. Zool.*, **19**, 515-529.

PLANCHE I

## LÉGENDE DE LA PLANCHE I

Coupes longitudinales dans les premiers segments de larves *sauvages* et *Bar* :

1 : larve *sauvage* de 40 heures.

2 : larve *sauvage* de 66 heures.

3 : larve *sauvage* de 96 heures.

4 : larve *Bar* de 40 heures.

5 : larve *Bar* de 66 heures.

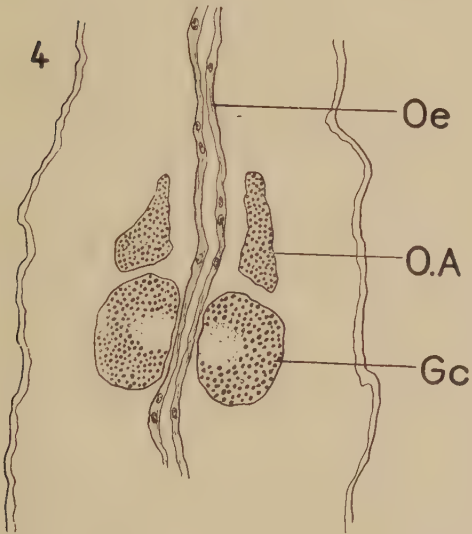
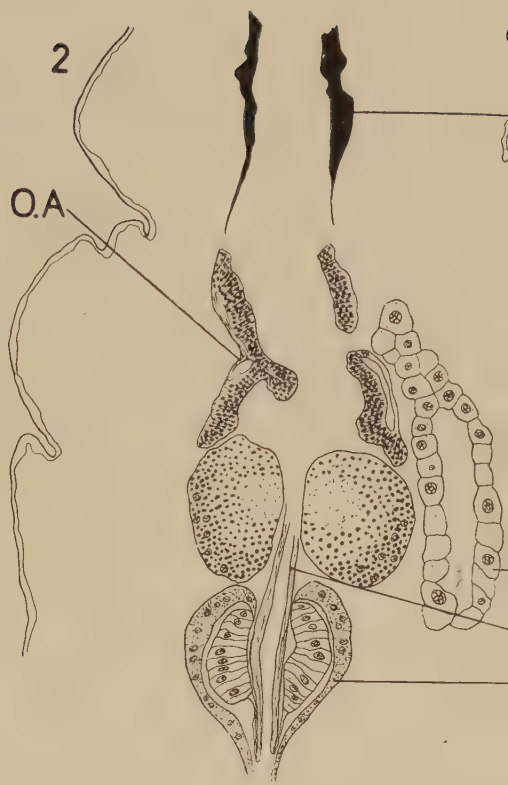
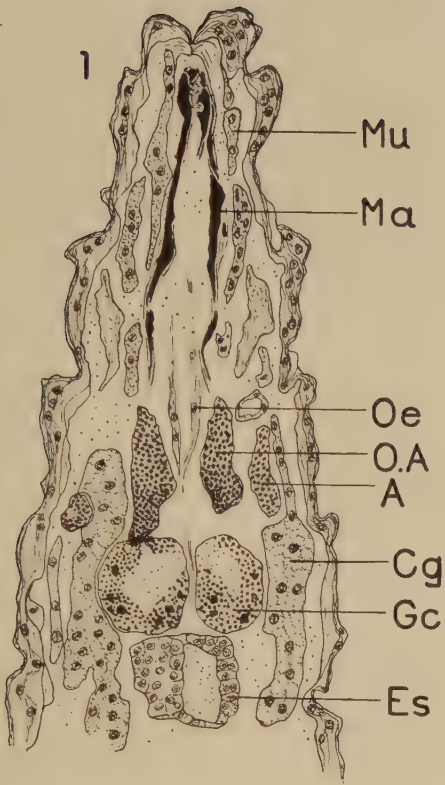
6 : larve *Bar* de 96 heures.

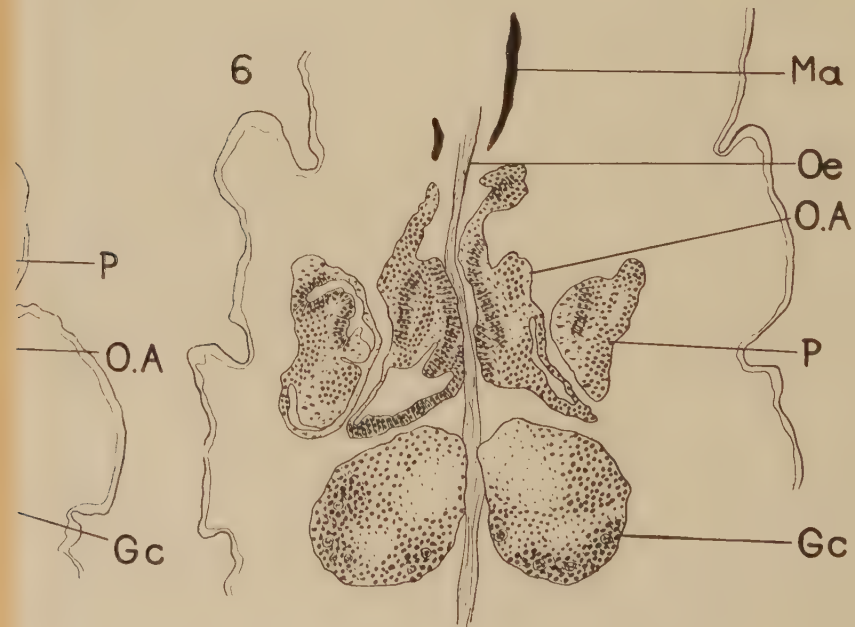
*Ma* = mâchoire. — *Mu* = muscle. — *Oe* = œsophage. — *Cg* = corps gras. —  
*Gs* = glande salivaire. — *Pr* = proventricule. — *Gc* = ganglion cérébroïde. —  
*Es* = estomac.

*O. A* = disque oculaire-antennaire. — *po* = partie oculaire. — *pa* = partie  
antennaire. — *P* = disque de patte. — *A* = disque d'aile.

Grossissement :  $\times 150$ .

---





## DEUXIÈME THÈSE

---

Les ultra-virus chez les insectes.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 2 Juin 1943.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

PAUL MONTEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

GILBERT GIDEL.





